



Integrantes

Intestimo Alexander Fleming – Fuca

Dr. Reinaldo Chacón
*Director Académico
Jefe del Servicio de
Oncología*

Dr. Federico A. Coló
Director Médico

Dr. José Mordoh
*Asesor Científico de
Biblioteca*

Dr. Marcelo Zylberman
*Asesor Médico de
Biblioteca*

Dr. Rubén Burgos
Dra. Adriana Vitriú
Dra. María del Rosario
Custidiano
Oncología

Dra. Carmen Pupareli
Dr. Fernando Petracci
Oncología Clínica

Dr. Fernando Sánchez
Loría
Cirugía Oncológica

Dra. María Teresa Verón
*Infectología y
Microbiología Clínica*

Dr. Daniel Estela
Dra. María Estela
Tettamanti
Cardio-Oncología

Dr. Roberto Gavazzi
Oncogeriatría

Dra. Carolina Chacón
Radioterapia

Dra. Mora Amat
Dr. Enzo Domenichini
Patología

Dr. Daniel Mysler
Dr. Lisandro Paganini
Imágenes

Lic. M. Gabriela Santos
Mendiola
Alimentación

Prof. María Luisa Poljak
*Directora Biblioteca
Editora Newsletter
REDIO*

Martín Bonorino
Juan S. Calvino
Sistemas

Fundación Instituto Leoloir

Dr. Roberto J. Staneloni
Investigador CONICET

Dra. Andrea S. Llera
Dr. Eduardo Cafferata
*Terapia Molecular y
Celular*

Dra. Vanesa Gottifredi
Dra. Sabrina F. Mansilla
*Ciclo Celular y
Estabilidad Genómica*

Dra. Cristina Marino
Buslje
Bioinformática Estructural

Dr. Mariano Javier
Alvarez
*Chief Scientific Officer
DarwinHealth, Inc. USA*

Dra. Mónica B. Pérez
Lic. Laura Luchetti
Lic. Nicolas Rucks
*Biblioteca Cardini
Edición Newsletter
REDIO*

Newsletter REDIO

2019, Enero-Febrero 15 (1-2)

EDITORIAL

Unpaywall, herramienta útil para hallar versiones libres de artículos pagos.

Mónica B. Pérez

Unpaywall es una aplicación open source de Chrome y Firefox, diseñada por los fundadores de Impactstory, que busca automáticamente una copia pdf en texto completo en versión legal y gratuita.

Una vez instalado, en la parte superior derecha del navegador aparecerá el icono de un candado verde, toda vez que el dispositivo encuentra una versión libre del artículo buscado.

El programa rastrea miles de repositorios y plataformas de acceso abierto, como PubMed Central, DOAJ y bioRxiv, entre otros [...\[+Info\]](#)

[Firefox](#)

[Chrome](#)



En este número de Redio contamos con la colaboración de la Dra. María Estela Tettamanti y el Dr. Daniel Santos, responsables de la Sección de Cardio-Oncología.

BIOLOGIA MOLECULAR Y CANCER



Cristina Marino-Buslje

Mutaciones somáticas en tumores humanos: su co-ocurrencia y exclusión mutua apoyan una selección racional de terapias multi dirigidas (multitargeted therapeutic approaches).

Los tumores malignos se originan a partir de mutaciones somáticas, genéticas y alteraciones epigenéticas, que conducen a la pérdida de control de los circuitos celulares. Estas alteraciones presentan patrones de coexistencia y exclusión mutua que pueden influir en el pronóstico y modificar la respuesta a medicamentos, destacando la necesidad de terapias multi dirigidas.

Hay algunos estudios previos relacionados a la dependencia de estas alteraciones, pero centrados en unos pocos tumores particulares, generalmente los más estudiados, dejando de lado a toda otra gama de tumores. Además evalúan pocas dependencias y entre genes completos en lugar de mutaciones específicas, ignorando el hecho de que diferentes alteraciones en el mismo gen pueden tener efectos muy diferentes. Por ejemplo, no alcanza con decir que el gen de del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR por su sigla en inglés: Epidermal growth factor receptor) está mutado, ya que una mutación en el aminoácido 49 puede no tener efecto (mutaciones denominadas pasajeras), mientras que una mutación en el aminoácido treonina 790 está causalmente implicada en la enfermedad (a este tipo de mutaciones, se las denomina mutaciones driver).

En este trabajo presentamos un análisis computacional exhaustivo de las co-dependencias entre mutaciones somáticas en todo el espectro de tumores humanos. Combinando técnicas de multitesting con probabilidades mutacionales condicionales y esperadas, hemos descubierto reglas o patrones que gobiernan las co-dependencias de las mutaciones driver y pasajeras.

También descubrimos pares y redes de co-mutaciones y exclusiones mutuas, algunas de ellas restringidas a ciertos tipos de cáncer y otras más generales. Estos pares y redes no son sólo de interés para la investigación básica, sino también para su uso en clínica ya que pueden ser de ayuda en la selección de terapias anti tumorales multidirigidas.

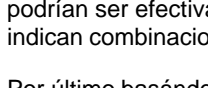
En este sentido, las mutaciones driver que co-ocurren sugieren combinaciones de drogas que podrían ser efectivas en el entorno clínico, mientras que las mutaciones que se excluyen mutuamente indican combinaciones que probablemente no sean útiles.

Por último basándonos en las características que mostraron las mutaciones driver, sugerimos que se evalúen otras mutaciones hasta hoy consideradas pasajeras dado que tienen un patrón de comportamiento similar a las driver [...\[+Info\]](#)

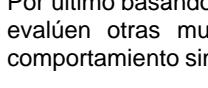
La red de mutaciones co-dependientes se puede explorar interactivamente en el siguiente [link](#)

Ochoa S, Marino-Buslje C., et al.
Comutation and exclusion analysis in human tumors: A tool for cancer biology studies and for rational selection of multitargeted therapeutic approaches.
Hum Mutat. 2019 Jan 10. doi: 10.1002/humu.23705.

CARDIO-ONCOLOGÍA



María Estela Tettamanti



Daniel Santos

Detección precoz de la disfunción ventricular cardiotoxica: transición entre estadios, diagnóstico oportuno e importancia del abordaje multidisciplinario cardio – oncológico.

Las guías de práctica clínica para el manejo de la insuficiencia cardíaca (IC) de la American Heart Association y la American College of Cardiology consideran que los pacientes con cáncer que reciben drogas con potencial cardiotoxico se encuentran en el estadio A del proceso evolutivo de la IC. Esto significa que están en riesgo de desarrollar estadios más avanzados de la enfermedad y progresar a estadios B (disfunción ventricular establecida), C (disfunción ventricular + síntomas de IC) o D (IC refractaria con requerimiento de alternativas avanzadas de tratamiento). Los pacientes en estadio B tienen indicación de tratamiento farmacológico de la disfunción ventricular para evitar la progresión a estadios más avanzados. Hasta el momento no está establecida la tasa de pacientes oncológicos que reciben drogas cardiotoxicas que progresan del estadio A al B. En este estudio, Jones y colaboradores se propusieron evaluarlo. Para ello reclutaron en forma prospectiva 143 pacientes que, por diversas neoplasias, requerían tratamiento con potencial cardiotoxico. Los evaluaron con una resonancia magnética cardíaca previamente al inicio del tratamiento oncológico, y a los 3, 6, 12 y 24 meses. Definieron como estadio A a todos los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >53% y como estadio B a los pacientes que mostraron una caída de la FEVI a <50% o <53% con una caída de 10 o más puntos porcentuales con respecto a la FEVI basal. Encontraron que casi 20% de los pacientes progresaron del estadio A al B a los 3 meses y que la mayoría de esos pacientes persistían en estadio B a los 6, 12 y 24 meses (OR 10,8 y 5,3 para predecir estadio B a los 6 y a los 12 y 24 meses respectivamente). Los pacientes que se mantuvieron en estadio A a los 3 meses, en su mayoría continuaron en el mismo estadio en el largo plazo. Encontraron que aquellos pacientes que requerían una combinación de drogas cardiotoxicas (antraciclina + trastuzumab) tenían 4 veces más probabilidad de pasar a estadio B a los 3 y 6 meses, así mismo, los pacientes con una FEVI cuyo valor se encontró dentro del cuartil inferior del grupo, tuvieron entre 4 y 5 veces más probabilidad de transicionar al estadio B a los 6, 12 y 24 meses. A lo largo del tiempo de seguimiento no hubo pacientes en estadios C ni D.

Si bien se trata de un reporte con pocos pacientes, es interesante que en la etiología se hayan incluido neoplasias diversas y no sólo cáncer de mama, y que los autores se hayan planteado realizar un seguimiento de los pacientes en el largo plazo. Las principales conclusiones son: 1) la detección precoz de una transición a estadio B se asocia a disfunción ventricular persistente en el largo plazo; 2) los pacientes que tienen un valor de FEVI basal cercano al límite inferior de lo normal tienen más probabilidades de progresar al estadio B; 3) los pacientes con potencial cardiotoxico muestran una tasa de progresión de la disfunción ventricular y/o IC mayor que la impuesta por algunos factores de riesgo cardiovasculares como la diabetes. Estos conceptos resultan relevantes para nuestra práctica cotidiana, resaltando la importancia del seguimiento conjunto de estos pacientes entre oncólogos y cardiólogos, no sólo en el corto sino también en el largo plazo, para optimizar el tratamiento de la disfunción ventricular cardiotoxica [...\[+Info\]](#)

Jones DN, et al.
Frequency of Transition From Stage A to Stage B Heart Failure After Initiating Potentially Cardiotoxic Chemotherapy.
JACC Heart Fail. 2018 Dec; 6(12):1023-1032. doi:10.1016/j.jchf.2018.08.005.

Lenihan DJ.
"To B or Not to B"...That Is the Question: Whether We Can Identify Those at Risk for Cardiac Dysfunction During Cancer Therapy.
JACC Heart Fail.2018 Dec; 6(12):1033-1034. doi: 10.1016/j.jchf.2018.09.010

PATOLOGIA



Enzo Domenichini

Dificultades diagnósticas frente a ciertas formas biológicas de presentación de Candidiasis Esofágica.

La demostración de Esophagitis Candidiásica en la biopsia endoscópica, puede ser dificultosa cuando el hongo se presenta en su forma "filamentosa", alternativa que el medico patólogo debe tener en cuenta cuando evalúa el método diagnóstico. Una de las características de la biopsia, cuando la Candida no es detectada, es el "tipo de cambio inflamatorio" que puede poner en alerta al microscopista, en ausencia de micelios candidiásicos. En este estudio se evaluaron 99 casos de esofagitis candidiásica contra un grupo control de 64 casos consecutivos de esofagitis por reflujo diagnosticados en un periodo de 2008 a 2016. Los factores histopatológicos relevantes fueron:

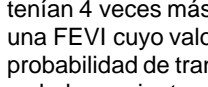
1. La presencia de neutrófilos intraepitelio-escamoso esofágico "en banda" (75% en candidiasis y 14% en esofagitis por reflujo)
2. Aumento de linfocitos intraepitelio-escamoso esofágico (67% en Candidiasis y 19% en esofagitis por reflujo respectivamente)

La concurrencia de neutrófilos intraepiteliales y linfocitos demostró ser altamente específica para Esophagitis Candidiásica (61%) vs el 2% de pacientes con reflujo (p<.0001). El aumento de linfocitos CD4 peripapilares fue muy significativo en candidiasis vs reflujo. Otras variables (hiperplasia de células basales, o elongación de crestas papilares) no fueron determinantes. En consecuencia, es importante saber que, en caso de sospecha clínico-endoscópica de candidiasis y no observación del microorganismo, deben buscarse estos hallazgos indirectos que colaboren con un correcto diagnóstico.

En base a mi experiencia, frente a casos con estas particularidades, el médico patólogo debe realizar siempre técnicas de P.A.S. para reforzar el diagnóstico final [...\[+Info\]](#)

Martin IW, et al.
Mucosal inflammation in Candida esophagitis has distinctive features that may be helpful diagnostically.
Mod Pathol. 2018 Nov;31(11):1653-1660. doi:10.1038/s41379-018-0060-4.

IMAGENES



Gabriela Wulfson

Revisión del mRECIST para la evaluación del mesotelioma pleural maligno en ensayos clínicos.

El mesotelioma pleural plantea un desafío en su evaluación debido a su morfología y su patrón de crecimiento circunferencial.

El mRECIST ("Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos modificada") que se utiliza desde el 2004 para su evaluación de respuesta en los ensayos clínicos, permitió mediciones más precisas con respecto al RECIST, del engrosamiento pleural mediante la implementación de la medición de 6 sitios perpendiculares del tumor a la pared torácica o al mediastino.

Sin embargo existe una alta variabilidad e imprecisión en las mediciones y en la adherencia a la metodología correcta que sigue afectando la evaluación de respuesta.

El artículo de Armato y Nowak sugiere enmiendas a la versión mRECIST 1.0 alineándola con el RECIST 1.1 e intentando aclarar aquellos aspectos confusos de las mediciones que se ha detectado con el uso del mRECIST en los ensayos clínicos, proponiendo una nueva versión mRECIST 1.1.

Plantea nuevos cambios en la cuantificación de la enfermedad incluyendo:

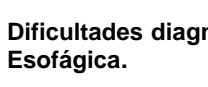
1. definición de enfermedad mínimamente medible
2. cumplimiento de parámetros en el proceso de medición
3. ubicación de medición aceptable
4. consideraciones de enfermedad no pleural
5. caracterización de enfermedad pleural no medible
6. evaluación de los ganglios linfáticos patológicos
7. establecimiento de progresión de enfermedad
8. cambios por enfermedad pleural bilateral

Por último el artículo hace algunas apreciaciones sobre la cuantificación de la enfermedad mediante medición volumétrica, la eventual estadiación del T (del TNM) a partir de mediciones de grosor, factores a considerar en los ensayos clínicos con inmunoterapia, etc.

Debe destacarse de todos modos que las actualizaciones propuestas continúan en fase de investigación y requieren de diversas validaciones antes de que puedan ser aceptadas en la práctica clínica [...\[+Info\]](#)

Armato SG 3rd, Nowak AK.
Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1).
J Thorac Oncol. 2018 Jul;13(7):1012-1021. doi:10.1016/j.jtho.2018.04.034.

RECURSOS DE INFORMACION



María L. Poljak

Caracterización del consumo de información de salud y bienestar en línea.

La adhesión a Internet ha transformado el ámbito de la salud con una gran cantidad de información disponible a través de sitios web especializados.

Nigam y colaboradores analizan información y fusión de diferentes fuentes que impactan en las preferencias del usuario, exploran el consumo y el comportamiento de búsqueda.

El consumo de contenidos es examinado a través de tres dimensiones contextuales (demografía, tiempo y socioeconomía) motivado por las determinantes sociales de la salud.

Los resultados ayudan a distinguir entre factores que influyen en el uso del material y en aquellos que explican el interés temático del individuo.

Este trabajo contribuye directamente a la comprensión de la salud a través de las necesidades de información del individuo y de la comunidad determinadas por los factores contextuales. A nivel individual se pueden determinar las condiciones médicas y diseñar experiencias más personalizadas en línea.

A nivel comunitario, caracteriza los intereses de diferentes segmentos de población, que pueden resultar útiles para los sistemas de vigilancia en salud, proporcionando atención específica y asignación de recursos.

Los autores concluyen que los próximos pasos serían incluir otros factores adicionales a este trabajo [...\[+Info\]](#)

Nigam, A et al.
Characterizing online health and wellness information consumption: A study.
Information Fusion. 2019 March; 46:33-43.