

140 THE DUAL ENDOTHELIN ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONIST (DEARA) SPARSENTAN PROTECTS FROM GLOMERULAR HYPERCELLULARITY AND ASSOCIATED IMMUNE/INFLAMMATORY GENE-NETWORK-ACTIVITY IN A MODEL OF IgA NEPHROPATHY

C. REILY¹, Z. MOLDOVEANU², T. PRAMPARO³, S. HALL⁴, L. NOVAK⁵, R. KOMERS⁶, C. JENKINSON⁷, K. BAUMGAERTEL⁸, J. NOVAK⁹

¹ASSISTANT PROFESSOR, DEPARTMENT OF MEDICINE. UNIVERSITY OF ALABAMA AT BIRMINGHAM (BIRMINGHAM USA), ²PROFESSOR, DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY. UNIVERSITY OF ALABAMA AT BIRMINGHAM (BIRMINGHAM USA), ³DIRECTOR OF GENETIC EPIDEMIOLOGY. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA), ⁴DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY. UNIVERSITY OF ALABAMA AT BIRMINGHAM (BIRMINGHAM USA), ⁵ASSOCIATE PROFESSOR, ANATOMIC PATHOLOGY. UNIVERSITY OF ALABAMA AT BIRMINGHAM (BIRMINGHAM USA), ⁶SENIOR MEDICAL DIRECTOR, NEPHROLOGY. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA), ⁷DIRECTOR. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA), ⁸ASSOCIATE DIRECTOR, TRANSLATIONAL BIOLOGY. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA), ⁹PROFESSOR OF MICROBIOLOGY. UNIVERSITY OF ALABAMA AT BIRMINGHAM (SAN DIEGO USA)

Introduction: IgA nephropathy (IgAN) is an autoimmune glomerulonephritis wherein immune complexes (IC) composed of galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1; autoantigen) and Gd-IgA1-specific IgG autoantibodies (AuAb) deposit in the glomeruli (gli) and cause injury. In a mouse model of IgAN induced by IC formed in vitro from human Gd-IgA1 and a recombinant AuAb, we used whole-kidney RNAseq profiling to assess how Sparsentan (Sp) affects the gene expression of pathways dysregulated by IC.

Material and methods: IC were injected intravenously into ~7-week-old nude mice every other day for a total of 6 doses (n=5/group). Sp (60 or 120 mg/kg) or vehicle were given by gavage once daily from the first day of IC injections. Positive-control group mice were injected with IC and gavaged with V and the negative-control mice received only V. Kidney tissue for histopathology and RNAseq was harvested on day 12. RNAseq data, processed using DESeq2, identified differentially expressed genes. WGCNA was used for network-level profiling and to identify co-expressed genes associated with hypercellularity and Ki-67 positivity of gli. GSEA and X2K assessed changes at the pathway level and imputed correlated upstream cell-signaling networks. Pathway enrichment p-values were adjusted with FDR.

Results: Sp ameliorated IC-induced hypercellularity (p<0.01) and Ki-67-positive gli (p<0.05). WGCNA clustered genes into co-expressed modules associated with hypercellularity and Ki-67 positivity. GSEA-identified top-5 pathways were enriched for immune processes (FDR <1x10⁻²⁰), the top being cytokine signaling pathways. The expression pattern of 95% of the top module genes dysregulated by IC, was corrected by Sp. X2K analysis revealed correlated expression of top hub genes, kinases MAPK14, GSK3B, CSNK2A1 (z-score <1x10⁻¹²) and transcription factors SP1 and RUNX1 (z-score <0.05), highlighting the role of the ERK1/2-SP1 axis known to regulate cell proliferation.

Conclusions: In a mouse model of IgAN, kidney transcriptomics revealed gene networks, enriched in immune/inflammatory functions, correlating with IC-induced hypercellularity. The top dysregulated genes were normalized by Sp and were linked to kinases and transcription factors with correlated functional activity. These data suggest a potential anti-inflammatory role for Sp in IgAN.

141 SPARSENTAN IMPROVES GLOMERULAR BLOOD FLOW AND AUGMENTS PROTECTIVE TISSUE REMODELING IN MOUSE MODELS OF FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS)

G. GYARMATI¹, U. SHROFF², A. IZUHARA³, R. KOMERS², P.W. BEDARD³, J. PETI-PETERDI¹

¹DEPARTMENTS OF PHYSIOLOGY AND NEUROSCIENCE, AND MEDICINE. UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA (LOS ANGELES USA), ²SENIOR MEDICAL DIRECTOR, NEPHROLOGY. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA), ³DIRECTOR, NONCLINICAL DEVELOPMENT. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA)

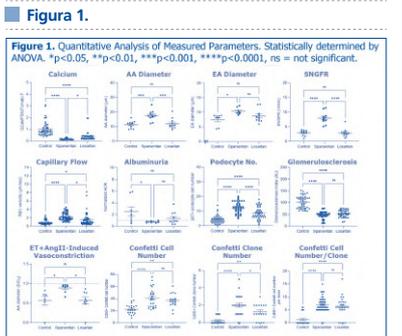
Introduction: The aim was to determine glomerular action of sparsentan vs losartan by direct visualization of renal hemodynamics and tissue remodeling in the intact living kidney.

Material and methods: Intravital multiphoton microscopy (MPM) imaging of glomerular vasculature, filtration barrier structure and function, and traditional urinalysis and histology-based phenotyping was performed in genetically engineered mice. Glomerular hemodynamics (afferent and efferent arteriole [AA; EA] diameters; single nephron GFR [SNGFR]) and podocyte free calcium were quantitatively visualized in the FSGS model, Pod-GCaMP5/ Tomato TRPC6 transgenic mice (age 1.5 years). Single-cell identification and fate-tracking of renin lineage cells used physiologic control, Ren1d-Confetti, mice with a multicolor CFP/GFP/YFP/FP reporter.

Three groups of mice in each model received either vehicle, losartan (10 mg/kg/day), or sparsentan (120 mg/kg/day) for 6 weeks (FSGS model) or 2 weeks (control model).

Results: Losartan and sparsentan attenuated podocyte calcium elevation, development of albuminuria, glomerulosclerosis, and tissue fibrosis in the FSGS model. Sparsentan reduced podocyte calcium more than losartan and was significantly more effective in dilating AA and EA, increasing SNGFR and capillary blood flow, decreasing albuminuria, and preserving podocyte number. Sparsentan was more effective in preventing acute ET+AngII-induced glomerular arteriolar vasoconstriction than losartan. Sparsentan resulted in a greater increase than losartan in the number of Confetti+ cells, clones, and cells/clone in glomeruli and AA after a 2-week treatment in control mice. Quantitative analysis shown in Fig-1. Cortical and medullary tubule segments also showed active cellular remodeling in response to sparsentan.

Conclusions: Serial MPM imaging directly visualized multiple renal protective actions underlying beneficial antiproteinuric and structural effects of sparsentan in FSGS and healthy mouse kidney. Sparsentan was more effective than losartan in attenuating podocyte injury, dilating AA and EA, increasing SNGFR, and activation of resident progenitor cells and tissue remodeling. These data reveal differences between dual endothelin/AngII receptor antagonist and an ARB.



142 EL INFILTRADO INFLAMATORIO Y LA OXIDACIÓN MOLECULAR PROVOCAN UN AUMENTO EN LA FIBROSIS RENAL ASOCIADO A TRANSICIÓN DE DRA A ERC EN RATONES ENVEJECIDOS

L. MARQUEZ-EXPOSITO¹, L. TEJEDOR-SANTAMARIA¹, FA. VALENTIN², V. MARCHANT¹, A. TEJERA-MUÑOZ¹, I. RUBIO-SOTO¹, S. RAYEGO-MATEOS¹, RR. RODRIGUEZ-DIEZ², R. GOLDSCHMEDING³, M. RUIZ-ORTEGA¹

¹CELLULAR BIOLOGY IN RENAL DISEASES LABORATORY. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID (MADRID), ²DEPARTMENT OF PATHOLOGY. UNIVERSITY MEDICAL CENTER UTRECHT (UTRECHT (THE NETHERLANDS)), ³TRANSLATIONAL IMMUNOLOGY LABORATORY. HEALTH RESEARCH INSTITUTE OF ASTURIAS (ISPA) (MADRID)

Introduction: La enfermedad renal crónica (ERC) es muy frecuente en pacientes envejecidos y está asociada a una elevada mortalidad. Previamente describimos que en ratones envejecidos (1 año) aumentaban los mecanismos antioxidantes y el infiltrado inflamatorio, así como que en estos ratones sometidos a daño renal agudo (DRA) se activaban mecanismos de senescencia celular y muerte por necroptosis en células tubulopiteliales, pero se desconocen los mecanismos que dan lugar a la ERC. Por ello, nuestro siguiente paso es esclarecer los mecanismos implicados en la transición de DRA a ERC en el envejecimiento.

Métodos: Se administró una dosis de ácido fólico (AF, 125mg/kg) en ratones jóvenes (3 meses) y en ratones envejecidos (12 meses). Los análisis se realizaron a los 10 días tras la inyección.

Resultados: En primer lugar, la curva de supervivencia mostró un 91% de supervivencia tras la inyección de AF en ratones jóvenes, mientras que solo un 46% de los ratones envejecidos sobrevivieron, indicando la gran mortalidad en este grupo cerca del día 8 tras la inyección. De los ratones supervivientes se evaluaron las lesiones renales por la tinción de PAS, mostrando así mayor infiltrado de células proinflamatorias en ratones envejecidos dañados, pero no se encontraron diferencias en el daño tubular ni en la disfunción renal entre ratones jóvenes y envejecidos. Se evaluó la acumulación de colágeno a través de la tinción de rojo sirio, mostrando mayor fibrosis intersticial en los ratones envejecidos dañados. Por el contrario, se evaluaron los mecanismos de senescencia celular a través de marcadores de respuesta al daño de DNA, como el gamma-H2AX, y los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas, como p21cip1 y p16ink4a, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos dañados. Por otro lado, la evaluación de la proteína antioxidante NRF2 y de la nitración de proteínas a través de la 3-nitrotirosina mostró un aumento en la expresión de ambas en ratones envejecidos, mostrando un aumento de la oxidación y de la respuesta antioxidante asociada en estos ratones.

Conclusión: Nuestros datos sugieren que en la transición de DRA a ERC en ratones envejecidos el aumento de la fibrosis intersticial podría ser debido al aumento del infiltrado inflamatorio en el tejido, así como del aumento de los mecanismos de oxidación moleculares.

143 IMPLICACIÓN DE HIF1α Y DEL SUCCINATO EN LA INFLAMACIÓN DE LOS RIÑONES DE DONANTE FALLECIDO

J. VILARDELL¹, E. GUILLÉN¹, I. SILVA¹, A. DE LA TORRE¹, B. ASTIARRAGA², J. LEAL³, C. FACUNDO¹, Y. ARCE¹, L. GUIRADO¹, MM. DÍAZ¹

¹NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA), ²ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARI DE TARRAGONA JOAN XXIII, INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITÀRIA PERE VIRGILI (IISPV) (TARRAGONA), ³URGÈNCIES MÈDIQUES I COORDINACIÓ DE TRANSPLANTE. HOSPITAL DE SANT PAU (BARCELONA), ⁴ANATOMIA PATOLÒGICA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA)

Introduction: En el trasplante renal el donante tiene un papel esencial en la evolución de la función renal del receptor, siendo peor en donantes fallecidos (DD) respecto a donantes vivos (LD). Esto podría relacionarse con el estado inflamatorio preimplantacional del donante y el desarrollo de procesos profibróticos asociados a la misma inflamación. Nuestros resultados indican que el complejo Succinato Deshidrogenasa (SDH) presenta una menor expresión en los injertos de DD asociándose a marcadores inflamatorios, macrofagocitarios, receptores purinérgicos y reducción de la función renal post-trasplante. Nuestro objetivo es determinar que en la donación de DD, la isquemia/hipoxia aumentaría los niveles de succinato sérico, induciendo la infiltración de células inflamatorias.

Materiales y métodos: Se realizaron biopsias preimplantacionales renales (47 DD, 19 LD) de las que se determinó la expresión de 159 genes mediante qRT-PCR. Los genes que presentaban una correlación positiva alta con HIF1α se agruparon en clústeres mediante el software STRING. Los niveles de succinato se midieron en suero (27 DD y 10 voluntarios sanos) mediante el kit EnzyChrom™ Succinate Assay.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el software GraphPad-Prism 5. La expresión de los genes y niveles de succinato se analizaron mediante T-test. La interdependencia de HIF1α con los demás genes se analizó mediante correlación de Pearson.

Resultados: Para determinar la hipoxia, se analizaron los niveles de transcripción de HIF1α y HIF2α, mostrando un aumento significativo de la expresión de HIF1α en DD comparado con los LD (p<0.001). De los 159 genes analizados, 24 correlacionaban con HIF1α (Rho> 0.5) en muestras de DD. Estos genes se agruparon en 3 clústeres: 1: Metaloproteinas y factores de transcripción, 2: Integras y proteínas de matriz extracelular y 3: Marcadores macrofagocitarios e inflamatorios.

En las muestras de DD se encontró una reducción de los niveles de mRNA de todas las subunidades del complejo SDH (p<0.001), generando una menor conversión del succinato a fumarato, incrementando los niveles de succinato, tal y como se ha observado en los sueros de los DD (p=0.002).

Conclusiones: Los resultados sugieren que los riñones de DD presentan una mayor hipoxia, detectable por el aumento de la transcripción de HIF1α. La hipoxia no sólo incrementaría HIF1α, sino que también interrumpiría el ciclo de Krebs al reducir la expresión de las subunidades de SDH. Consecuentemente, se incrementarían los niveles de succinato extracelular, potenciando los efectos de HIF1α al evitar su degradación, pudiendo participar en un proceso inflamatorio y profibrótico sostenido en riñones de DD.

144 UTILIDAD CLÍNICA DE LA MEDICIÓN DE BIOMARCADORES URINARIOS COMO PREDICTORES DE LA EXTENSIÓN DE LA FIBROSIS INTERSTICIAL EN PACIENTES CON NEFROPATÍA IgA PRIMARIA

J. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ¹, EA. JATEM ESCALANTE¹, ML. MARTÍN CONDE¹, J. DEL CARPIO SALAS¹, A. MUJIBERBERG ALCALÁ¹, AI. ABO RIVERA², E. OSTOS³, A. GARCÍA CARRASCO⁴, A. SEGARRA ME-DRANO⁵

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO ARNAU DE VILANOVA (LLEIDA),²ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO ARNAU DE VILANOVA (LLEIDA),³INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRÓN (BARCELONA),⁴INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO ARNAU DE VILANOVA (LLEIDA)

Introducción y objetivo del estudio: Analizar la capacidad predictiva de la medición de un conjunto de biomarcadores urinarios de síntesis tubular para estimar la superficie de fibrosis intersticial que encontraremos en la biopsia renal en pacientes con Nefropatía IgA primaria con ERC en grados leve-moderado.

Pacientes y métodos: Estudio transversal que incluyó un total de 247 pacientes adultos diagnosticados de Nefropatía IgA por biopsia renal con un FG estimado ≥ 45 ml/min/1.73 m². Medimos la excreción urinaria de EGF, MCP-1, NGAL, KIM-1, L-FABP, β 2-microglobulina y DKK-3 en el momento de la biopsia. El GFR fue estimado mediante fórmula CKD-EPI. La fibrosis intersticial fue cuantificada empleando un procedimiento morfométrico (QuPath®) y graduada según la Clasificación de Oxford. Se desarrollaron varios modelos predictivos en el análisis multivariado.

Resultados: Los pacientes con Nefropatía IgA primaria presentaron niveles urinarios significativamente superiores de DKK-3, L-FABP y β 2-microglobulina y significativamente inferiores de EGF en función de la superficie de fibrosis intersticial y del FG estimado en el momento de la biopsia. El área de fibrosis intersticial se correlacionó inversamente con los niveles urinarios de EGF y directamente con la edad, la proteinuria basal, el FG estimado y con los niveles urinarios de DKK-3, L-FABP y β 2-microglobulina, pero no con los de KIM-1. El mejor modelo predictivo de fibrosis intersticial en nuestros pacientes y por tanto con peor pronóstico renal obtuvo más de un 60% de variabilidad e incluyó como variables independientes la edad, el FG estimado, la proteinuria basal y los niveles urinarios de DKK-3, EGF, L-FABP y β 2-microglobulina.

Conclusión: Nuestro estudio ofrece un modelo que estima la superficie de fibrosis intersticial en nuestra muestra de pacientes con Nefropatía IgA que podría ser útil para predecir un peor pronóstico renal en pacientes con grados leves a moderados de ERC.

145 SPARSENTAN, THE DUAL ENDOTHELIN ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONIST (DEARA), IMPROVES KIDNEY FUNCTION AND LIFESPAN AND PROTECTS AGAINST HEARING LOSS IN ALPORT MICE WITH DEVELOPED RENAL STRUCTURAL CHANGES

D. COSGROVE¹, MA. GRATTON², D. MEEHAN³, J. MADISON⁴, D. DELIMONT⁵, G. SAMUELSON⁵, D. JAROCKI⁶, R. KOMERS⁷, K. BAUMGAERTEL⁸, C. JENKINSON⁹

¹DIRECTOR, CENTER FOR SENSORY NEUROSCIENCE RESEARCH. BOYS TOWN NATIONAL RESEARCH HOSPITAL (OMAHA USA),²PROFESSOR. WASHINGTON UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE (ST. LOUIS USA),³RESEARCH. BOYS TOWN NATIONAL RESEARCH HOSPITAL (OMAHA USA),⁴BIOINFORMATICS ANALYST. BOYS TOWN NATIONAL RESEARCH HOSPITAL (OMAHA USA),⁵DEPARTMENT OF GENETICS. BOYS TOWN NATIONAL RESEARCH HOSPITAL (OMAHA USA),⁶RESEARCH ASSISTANT. WASHINGTON UNIVERSITY (ST. LOUIS USA),⁷MEDICAL DIRECTOR, NEPHROLOGY. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA),⁸ASSOCIATE DIRECTOR, TRANSLATIONAL BIOLOGY. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA),⁹DIRECTOR, TRANSLATIONAL PHARMACOLOGY AND COMPOUND DEVELOPMENT. TRAVERE THERAPEUTICS, INC. (SAN DIEGO USA)

Introducción: In Alport syndrome (AS), endothelin type A receptor activation is an important mediator of renal and inner ear pathologies. Sparsentan (SP) administered to COL4A3 -/- mice (AS mice) in prevention mode delayed increases in proteinuria, renal structural changes and hearing loss (HL). Whether these effects translate into preservation of glomerular filtration rate (GFR), increased lifespan (LS) and protection from HL in mice where renal pathology has been initiated is unknown.

Material and methods: Wild type (WT) and AS mice were gavaged daily with vehicle (WT-V or AS-V), 60 or 120 mg/kg SP (AS-SP60 or AS-SP120) starting at 4 weeks of age or at 5, 6 or 7 W. Glomerulosclerosis score (GS) was evaluated in kidney sections stained for fibronectin. GFR was measured using a transdermal device (Medibeacon) in 9 W mice treated from 4 W. The auditory brainstem response (ABR) was used to assess hearing ability and sensitivity to noise at 8-8.75 W in AS-V or AS-SP120 mice treated from 5 W.

Results: SP begun at 4 W abrogated the decline in GFR at 9 W compared to AS-V mice (GFR μ l/min mean \pm SD; WT-V 159 \pm 58 (n=6), AS-V 54.0 \pm 30 (n=10), AS-SP60 148 \pm 21 (n=6), AS-SP120 145 \pm 42 (n=15); p<0.001 AS-V vs AS-SP60 or AS-SP120) and provided protection from GS in mice at 10 W (P<0.01 AS-SP120 vs AS-V). For LS studies GS (mean % sclerotic glomeruli) prior to treatment in AS mice was 0 at 4 W, 5.2% at 5 W, 23.3% at 6 W and 47.0% at 7 W and SP120 extended median LS (MLS) when dosing began even in 5, 6 or 7 W mice with detectable GS (MLS days; AS-V 67.5, AS-SP120 4 W start 118.0, AS-SP120 5 W start 89.0, AS-SP120 6 W start 88.0, AS-SP120 7 W start 83.0). SP120 begun at 5 W improved post noise thresholds with prevention of HL at 16 (P<0.05) and 24 Hz (P<0.01) (Mean \pm SD dB SPL 16 Hz; WT-V 5 \pm 6.1, AS-V 23 \pm 9.7, AS-SP120 11 \pm 4.2).

Conclusions: SP prevents the decline in GFR in AS mice, extends LS and prevents the noise-induced HL noted in AS-V even in AS mice with developed renal structural changes. If these results are translated successfully into the clinic, SP may offer a novel treatment approach for reducing both renal injury and protecting hearing in AS.

146 LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA, PROPIONATO Y BUTIRATO, RESTAURAN LA EXPRESIÓN DE VDR REDUCIENDO EL DAÑO RENAL

V. CORTE IGLESIAS¹, C. RUIZ BERNET¹, C. MARTÍN MARTÍN¹, ML. SAIZ ÁLVAREZ¹, B. SUÁREZ ÁLVAREZ¹, C. LÓPEZ LARREA²

¹INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS, ISPA (OVIEDO, ESPAÑA),²SERVICIO DE INMUNOLOGÍA. HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO, ESPAÑA)

Introducción: el receptor de la vitamina D (VDR) es un receptor nuclear que actúa como un factor de transcripción modulando la expresión de numerosos genes relacionados con su efecto antiinflamatorio, cardioprotector, anti-fibrótico o en la regeneración tubular. Para realizar esta función, requiere la unión de su ligando, 1 α ,25-dihidroxitamina D3 (forma activa de la vitamina D). Su déficit en pacientes con ERC conlleva a una disminución de la señalización mediada por VDR y como consecuencia, sus funciones beneficiosas. Los pacientes con ERC avanzada presentan disbiosis intestinal, que conlleva a la alteración de metabolitos microbianos y al avance de la enfermedad. Entre estos, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), metabolitos con un claro papel antiinflamatorio e inmunoregulador. Nuestro objetivo fue determinar el papel de los AGCC en la respuesta inflamatoria desencadenada en daño renal y su relación con la señalización mediada por VDR.

Material y métodos: el efecto de los AGCC (propionato y butirato) sobre el receptor VDR fue analizado en la línea celular del epitelio tubular renal HK2 y en modelos murinos de daño renal inducido por ácido fólico, mediante técnicas convencionales (RT-PCR, W-blot, IF, ChIP).

Resultados: Propionato y butirato inducen la expresión del gen VDR por su acción como inhibidores de histonas deacetilasas (HDACs), al inhibir la unión de las HDAC-1 y -3 a su región reguladora. Además, ambos AGCC muestran un efecto estabilizador de VDR favoreciendo su acetilación. Por tanto, el tratamiento con estos AGCC favorece la expresión de VDR, la dimerización con su correceptor RXR y, en consecuencia, su translocación al núcleo activando o reprimiendo la transcripción de numerosos genes (CYP24A1, CYP27B1, E-cadherina, Occludina). Este efecto es complementario al observado con la vitamina D. Estudios en modelos murinos de daño renal, la administración de estos AGCC restaura la pérdida de VDR y con ello, sus funciones. Esto es acompañado por una disminución del reclutamiento de neutrófilos al riñón, reducida expresión de citocinas pro-inflamatorias (IL-6, CCL5, TNF α) y marcadores de daño renal (KIM-1 y N-Gal), y en definitiva, una recuperación de la función renal.

Conclusiones: Los AGCC, propionato y butirato, inducen la expresión de VDR en células tubulares renales, manteniendo sus propiedades de forma similar a la vitamina D y preservando la función renal. Mantener unos niveles adecuados de fibra en la dieta, una microbiota saludable, o restaurar los niveles de propionato y butirato con post-bióticos, podría ser útil para retrasar el avance de la enfermedad renal.

147 JQ1 MODULA EL DAÑO MITOCONDRIAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ASÍ COMO EN CÉLULAS RENALES ESTIMULADAS CON TGF- β

S. RAYEGO-MATEOS¹, B. BRAZAL SÁNCHEZ-PRÍETO¹, JL. MORGADO-PASCUAL², P. BASANTES¹, A. ORTIZ², M. RUIZ-ORTEGA¹

¹NEFROLOGÍA. IIS-FUNDACION JIMENEZ DIAZ/UAM (MADRID/ESPAÑA),²NEFROLOGÍA. INSTITUTO MAI-MÓNIDES DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS DE CÓRDOBA (IMIBIC), HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA/ESPAÑA),³NEFROLOGÍA. IIS-FUNDACION JIMENEZ DIAZ (MADRID/ESPAÑA)

Introducción: Las mitocondrias son orgánulos dinámicos y heterogéneos que son la fuente más importante de estrés oxidativo y producción de trifosfato de adenosina (ATP). En patologías renales crónicas, todos estos procesos mitocondriales se vuelven disfuncionales, contribuyendo a la progresión del daño. Los inhibidores de bromodominios y dominio extraterminal (iBET) son fármacos epigenéticos que bloquean la interacción entre los bromodominios y las proteínas acetiladas, incluidas histonas y factores de transcripción, regulando la expresión génica, y ejerciendo efectos protectores en diversas patologías, aunque se desconoce su acción a nivel mitocondrial.

Métodos: El efecto del iBET JQ1 en el daño mitocondrial se investigó en un modelo de obstrucción ureteral unilateral (UUO) a 2 y 5 días. Los estudios in vitro se efectuaron en células epiteliales tubulares (HK2) tratadas con JQ1 (5 μ M) y estimuladas posteriormente con TGF- β .

Resultados: El tratamiento con JQ1 a ratones sometidos a UUO restauró los niveles de expresión génica renal de factores antioxidantes como la Catalasa (CAT) y la Hemoxioigenasa 1 (HMOX1) a niveles similares a ratones controles. En células epiteliales tubulares, el tratamiento con JQ1 redujo la producción de ROS de origen mitocondrial inducida por estimulación con TGF- β evaluado mediante tinción con mitoSOX después de 24 horas. Además, en estas mismas células JQ1 restauró la modulación génica de componentes antioxidantes como CAT y HMOX1. Por otro lado, el tratamiento con JQ1 en ratones obstruidos después de 5 días también moduló la dinámica mitocondrial, como la expresión génica del factor de fusión mitocondrial DRP-1 y el factor de fisión mitocondrial OPA-1. Además, observamos una restauración de la expresión génica de los componentes de la cadena de fosforilación oxidativa (OXPHOS) como el citocromo C, Cv-ATP5a y CII-SDHB. Se observaron resultados similares en los niveles de proteína DRP-1 en estudios in vitro. Observamos también una reducción en las mitocondrias sanas así como una disminución del potencial de membrana en las células estimuladas con TGF- β ; efecto que fue restaurado mediante el tratamiento con JQ1.

Conclusión: Los resultados de este estudio demuestran como las proteínas BET se identifican como nuevas dianas terapéuticas para la enfermedad renal a través de la regulación del daño y la dinámica mitocondrial.

148 ADAM17 MODULA LA INFLAMACIÓN MEDIADA POR IFN EN CÉLULAS TUBULARES RENALES

M. RIERA¹, E. RIVEIRA², M. PALAU¹, E. GARCÍA-VIDAL², E. GALDÓN¹, C. MARTYNI¹, E. RODRÍGUEZ¹, M. CRÉSPÓ¹, E. BALLANA², C. BARRIOS¹

¹NEFROLOGÍA GREN HOSPITAL DEL MAR. IMIM (HOSPITAL DEL MAR MEDICAL RESEARCH INSTITUTE) (BARCELONA, ESPAÑA), ²INTERACCIONES VIRUS-HUÉSPED. IRISCAIXA-AIDS RESEARCH INSTITUTE Y IGTP (BADALONA, ESPAÑA), ³NEFROLOGÍA GREN. IMIM (HOSPITAL DEL MAR MEDICAL RESEARCH INSTITUTE) (BARCELONA, ESPAÑA), ⁴NEFROLOGÍA GREN. IMIM (HOSPITAL DEL MAR MEDICAL RESEARCH INSTITUTE) (BARCELONA, ESPAÑA), ⁵NEFROLOGÍA GREN HOSPITAL DEL MAR. IMIM (HOSPITAL DEL MAR MEDICAL RESEARCH INSTITUTE) (BARCELONA, ESPAÑA)

Introducción: En los pacientes diabéticos se ha asociado la hiperglicemia con la aparición de un estado de hipoxia que contribuye a aumentar la tasa de morbilidad por Fallo Renal Agudo (AKI). Por ello estamos interesados en estudiar los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo del AKI con el fin de contribuir en la búsqueda de terapias efectivas que puedan ayudar a prevenir estos episodios. Nuestro interés se centra en ADAM17, una desintegrina y metaloproteína que corta ectodominios de proteínas de la superficie celular, entre las cuales destacan citoquinas inflamatorias. En modelo animal, hemos demostrado que la ausencia de ADAM17 en el túbulo renal reduce la expresión proteica relacionada con la fibrosis e inflamación inducidas por diabetes. En este contexto queremos estudiar el papel que pueda jugar ADAM17 en los cambios de expresión de moléculas inflamatorias regulados por interferón (IFN) en células de túbulo proximal renal, sometidas a estrés hiperglicémico. En este estudio, analizamos el efecto de la delección del ADAM17 en células tubulares renales humanas (HKC-8) incubadas en medio rico en glucosa o bien sometidas a hipoxia.

Materiales y métodos: La delección del ADAM17 (ADAM17-KO), se llevó a cabo mediante la técnica CRISPR/Cas9. Las células fueron incubadas durante 48h con concentración de glucosa alta (HG 35mM) o normal (NG 5,5mM) o bien se sometieron a hipoxia más una re-oxigenación de 2h (HIPX). Se determinó la expresión génica de varios marcadores inflamatorios regulados por IFN (IL6, IL8, CXCL10, ISG15, IL1a, IL1b, IL12A, CCL5, CCL2) en células wild-type (WT) o ADAM17-KO.

Resultados: La ausencia de ADAM17 en las HKC-8 induce cambios en la expresión génica de genes controlados por IFN que se acentúa ante el estímulo hiperglicémico. En condiciones de hipoxia y re-oxigenación estos cambios fueron en la misma dirección y más discretos en comparación con las células control.

Conclusión: La delección del Adam17 modula la expresión de la mayoría de genes regulados por IFN que podrían sufrir cambios post-transcripcionales y posteriormente actuar como mecanismo agudo de protección de la lesión. Los resultados demuestran que ADAM17 juega un papel principal en la respuesta inflamatoria subyacente al daño renal agudo, representando una posible diana terapéutica. El análisis de las proteínas circulantes nos acabará de aportar información a este proceso para conocer mejor el mecanismo de acción de ADAM17 en la protección de la lesión tubular renal.

149 A SWATH PROTEOMIC STUDY OF TOLVAPTAN TREATMENT IN AN ORTHOLOGOUS MOUSE MODEL OF AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: WHAT REMAINS ALTERED?

L. NUÑEZ GONZÁLEZ¹, A. CORDIDO¹, M. VIZOSO GONZÁLEZ¹, F. GÓMEZ GARCÍA¹, MP. CHANTADA VÁZQUEZ², SB. BRAVO³, MA. GARCÍA GONZÁLEZ¹

¹GENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES RENALES. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (IDIS) (SANTIAGO DE COMPOSTELA); UNIDAD DE PROTEÓMICA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (IDIS) (SANTIAGO DE COMPOSTELA)

Introducción: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is a monogenic inherited disorder caused by mutations in PKD1 and PKD2 genes, with a prevalence of 1:800 live births. Its main clinical signs are the presence and progressive development of fluid-filled cysts through the renal parenchyma. This causes an increasing damage in the renal function until ESRD (End Stage of Renal Disease).

Nowadays, only one drug was approved for ADPKD: tolvaptan. Tolvaptan is a specific antagonist of vasopressin receptor in the distal tubules of the nephron. Through its mechanism of action, it diminishes the amount of fluid in the cysts, causing an amelioration in renal function. However, their molecular underlying mechanisms are not fully clarified.

Material and methods: Quantitative proteomics based on SWATH-MS technology were performed comparing proteomes of kidneys from polycystic kidney disease (PKD) murine model: Pkd1cond/cond;Tam-Cre-/-+. Mice were subdivided in three groups: Wild Type, Mutant and Tolvaptan-treated mutant animals.

Results: We identified a list of 327 proteins with and adjusted p-value below 0.05 and two-fold cut-off which were found to be modified after tolvaptan treatment in comparison to mutant animals. Then, we performed enrichment and a protein-protein analysis identifying a cluster focused on extracellular matrix proteins. These proteins can be responsible for slowing down the loss of renal function.

Conclusions: This work identified novel molecular pathways modified after tolvaptan treatment, which elucidate beneficial aspects of tolvaptan treatment, as well as pointing to alternative or complementary treatments for ADPKD.

150 IMPLANTACIÓN DE UNA CONSULTA DE NEFROLOGÍA DE ACTO ÚNICO: RESULTADOS DE LOS PRIMEROS 4 MESES DE ACTIVIDAD

B. GARCÍA JIMENEZ¹, E. LÓPEZ GARCÍA¹, M. ALMENARA TEJEDERAS¹, M. RAMOS DÍAZ¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ (ESPAÑA)

Introducción: La detección de la enfermedad renal y su abordaje precoz e integral son primordiales. Con este objetivo, se instauró una consulta de acto único con posibilidad de extracción de controles analíticos, ecografía renal, administración de tratamiento y revisión temprana; presentamos nuestros resultados tras 4 meses de actividad.

Material y método: Estudio descriptivo que incluyó a todos los pacientes atendidos en dicha consulta desde el 1/diciembre/2021 al 31/marzo/2022. Se recogieron variables demográficas, motivo de derivación y plan terapéutico. El periodo de seguimiento se realizó desde la primera visita hasta el alta, derivación a consulta general o fin de estudio (10/abril/2022).

Resultados: Durante el periodo de estudio se atendieron 122 pacientes [62 (50.8%) varones, edad media 65 años (IC95% 62-68)]; 70 (57.4%) fueron derivados desde Atención Primaria; 52 (42.6%) de Atención Especializada, con la distribución: 11 (21.2%) Medicina Interna, 10 (19.2%) Nefrología, 5 (9.6%) Cardiología, 5 (9.6%)

Endocrinología, 5 (9.6%) Reumatología, 3 (5.8%) Urgencias, 3 (5.8%) Urología, 3 (5.8%) Oncología, 3 (5.8%) Digestivo, 4 (7.6%) otras. De forma global, el principal motivo de derivación fue el diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) (40, 32.8%), seguido de reagudización de ERC (25, 20.5%), proteinuria (15, 12.3%) y fracaso renal agudo (13, 10.7%) (tabla 1). Se realizó ecografía autogestionada en la consulta en 36 (29.5%) pacientes, sin diferencias significativas en cuanto porcentaje de altas entre los pacientes con y sin prueba de imagen (p=0.15). Se procedió al alta en 57 (46.7%) casos (39 en la primera visita; 18 en la segunda). Tres pacientes fueron derivados para ingreso hospitalario por necesidad de tratamiento renal sustitutivo (1) y síndrome nefrótico a estudio (2).

Conclusiones: El diagnóstico de ERC, principalmente a través de derivaciones de Atención Primaria, supuso el principal motivo de derivación. La posibilidad de realizar un abordaje integral del paciente con pruebas complementarias y revisión temprana permitió dar el alta a casi la mitad de los pacientes valorados. Nuestros datos sugieren que esta práctica clínica podría ser una solución para dar respuesta al incremento de la demanda asistencial por afección renal en los servicios de Nefrología.

Tabla 1. Principales motivos de derivación a la consulta de acto de nefrología.

Motivo de derivación	Global (n=122)	Atención Primaria (n=70)	Atención Especializada (n=52)
Fracaso renal agudo	13 (10.7%)	9 (12.9%)	4 (7.7%)
ERC reagudizada	25 (20.5%)	13 (18.6%)	12 (23.1%)
ERC crónica sin seguimiento por Nefrología	40 (32.8%)	20 (28.6%)	20 (38.5%)
Hipertensión arterial	9 (7.4%)	4 (5.7%)	5 (9.6%)
Litiasis renal	3 (2.5%)	2 (2.9%)	1 (1.9%)
Hematuria	4 (3.3%)	3 (4.3%)	1 (1.9%)
Proteinuria	15 (12.3%)	10 (14.3%)	5 (9.6%)
Anemia en paciente con ERC	3 (2.5%)	1 (1.4%)	2 (3.8%)
Hiperpotasemia	1 (0.8%)	1 (1.4%)	0
Quistes renales	5 (4.1%)	4 (5.7%)	1 (1.9%)
Trastornos uritarios no significativos	4 (3.3%)	3 (4.3%)	1 (1.9%)

ERC: enfermedad renal crónica

*No se encontraron diferencias significativas entre ambos subgrupos (derivaciones por Atención Primaria versus derivaciones por Atención Especializada).

151 CONCORDANCIA DE LA ECUACIÓN 2021-CKD-EPIcr RESPECTO A LA DE 2009-CKD-EPIcr EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

LJ. CASTAÑEDA-INFANTE¹, M. DOLCET NEGRE², DE VILLA HURTADO³, PL. MARTÍN-MORENO¹, FJ. LAVILLA ROYO⁴, MA. FERNÁNDEZ-SEARA⁵, FJ. ESCALADA⁶, N. GARCÍA-FERNÁNDEZ⁷

¹NEFROLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (PAMPLONA/NAVARRA), ²RADIOLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (PAMPLONA/NAVARRA), ³ENDOCRINOLOGÍA. CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (PAMPLONA/NAVARRA)

Introducción: La estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas se utiliza de forma general como medida indirecta de función renal tanto en práctica clínica como en investigación. Desde el 2009 disponemos de la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinina (2009-CKD-EPIcr) incluida en las principales guías de práctica clínica. Recientemente se ha desarrollado una nueva ecuación CKD-EPI (2021-CKD-EPIcr) que excluye la variable raza. El objetivo del estudio fue valorar la concordancia de ambas versiones de la ecuación CKD-EPIcr (2009 y 2021) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Pacientes y métodos: Se estratificó una cohorte de 271 pacientes caucásicos con DM2, por sexo y por edad (mayores y menores de 70 años). Se comparó la precisión, la sensibilidad (recall), el valor F1, el coeficiente Kappa de Cohen ponderados y también el IC del 95 % de los gráficos de regresión de Passing-Bablok.

Resultados: La mediana de la estimación del filtrado glomerular basada en las ecuaciones CKD-EPIcr de 2009 y 2021 fue 79 (IQR, 48,50-93,50) y 84 (IQR, 52,50-98) ml/min/1,73 m², respectivamente. En el grupo de edad ≥70 años, las mediciones de 2021-eTFG tuvieron un sesgo positivo constante y proporcional estadísticamente significativo muy bajo y la concordancia en la clasificación fue buena (mujeres, 0.66 frente a hombres, 0.70). En el grupo de <70 años, las mediciones de 2021-eTFG solo tuvieron un sesgo positivo constante estadísticamente significativo y la concordancia en la clasificación fue muy buena (mujeres, 0.82 frente a hombres, 0.89).

Conclusiones: La ecuación 2021-CKD-EPIcr estima bien el filtrado glomerular en pacientes con DM2, reclassificando 15.87% pacientes pertenecientes a una categoría funcional de enfermedad renal crónica (ERC) más inicial (G1 o G2) como consecuencia de sesgos positivos en las mediciones. La inexistencia de heterogeneidad étnica y el pequeño número de pacientes en categorías G4-G5 limitan el alcance de estos hallazgos. Se precisa confirmar los resultados en una población mayor que contenga todas las categorías de ERC, así como la comparativa con un método "gold standard" de función renal.

Resúmenes

Nefrología básica

152 NEFRITIS LÚPICA: NUESTRA EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS

RK. LOAYZA LÓPEZ¹, ND. VALENCIA MORALES¹, A. RODRÍGUEZ MORENO¹, ML. VELO PLAZA¹, MD. SÁNCHEZ DE LA NIETA¹, J. DELGADO DOMÍNGUEZ PALACIOS¹, E. RUIZ FERRERAS¹, AI. SÁNCHEZ FRUCTUOSO¹, C. GARCÍA CARRO¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS (MADRID/ESPAÑA)

Introducción: La nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones que mayor morbimortalidad genera en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Entre un 20 y un 60% de los pacientes desarrollan NL y hasta el 20-40% avanzan hasta ERC terminal (ERCT). El objetivo de nuestro trabajo es analizar las características clínicas de los pacientes con NL en nuestro centro en los últimos 20 años y su evolución.

Material y métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico, se analizaron variables demográficas y analíticas de los pacientes con NL diagnosticada mediante biopsia renal (BR) en nuestro centro entre enero 2002-enero 2022. Los pacientes fueron seguidos hasta abril 2022. Se definió ERC como FG<60 ml/min/m² y/o albuminuria > 30 mg/g creatinina mantenido durante más de 3 meses.

Resultados: 38 pacientes fueron diagnosticados de NL mediante BR. El 78.9% fueron mujeres y la edad media en el momento de la BR fue 36.6 ± 14.6 años; el 44.7% presentaba HTA y ningún era diabético. La creatinina media en el momento de la biopsia fue 0.93 ± 0.38 mg/dl, presentando el 23.7% una creatinina >1 mg/dL. La proteinuria media fue 2.60 ± 3.32 g/24h y el 26.3% presentaban proteinuria nefrótica. El 47.3% presentaban microhematuria y el 39.5% leucocituria. El 92% presentaban ANA + y el 60.5% anti DNA +. Diagnósticos histológicos: NL clase IV 31.6%, NL clase V 28.9%, NL clase II 13.1%, NL clase III 7.9% y clase I 2.6%. El 15.8% presentaron formas mixtas y el 55.3% NL proliferativa, con semilunas el 44.7%. En el 97% se utilizaron corticoides; 73.6%, MMF; 52.6%, azatioprina; 39.5%, ciclofosfamida; 31.6%, anticaneurínicos y 21%, rituximab. El 78.9% recibieron cloroquina y en el 89.5% IECAs/ARAI. Seguimiento a un año(n=36), el 80.5% de los pacientes presentaban ERC, ninguno tratamiento sustitutivo renal(TRS). Seguimiento 3 años(n=29), ERC 85.3% y uno bajo TSR. Seguimiento 10 años(n=17), ERC 70.6% y dos bajo TSR. Durante el seguimiento, el 36.8% presentaron recidivas y un paciente falleció.

Conclusiones: El principal motivo para la BR fue la presencia de proteinuria, presentando poca afectación de la función depurativa. Las clases de NL más frecuentes fueron la IV y V, más de la mitad presentaban lesiones proliferativas. Como tratamiento, el uso de corticoides es prácticamente universal y el MMF se utiliza en más de la mitad. Llama la atención que el 70-85% de los pacientes presentaban ERC pero la tasa de evolución a ERCT es muy baja (5.2%), al igual que la mortalidad.

153 DUPLICACIÓN DE LA VENA CAVA INFERIOR Y SÍNDROME DE CASCANUECES?

A. FERNADES¹, P. CRUZ¹, H. SOUSA¹

¹NEFROLOGÍA. H FAR (PORTUGAL)

La hematuria es una causa frecuente de consulta por nefrólogos. Las anomalías vasculares son etiologías probables pero pueden ser olvidadas a menudo. Los autores presentan un caso de un joven de 21 años, aspirante a la academia militar del ejército portugués. El enfermo tuvo un stent uretral en 2019 por una ureterohinofrosis. Su función renal era normal. En enero de 2022 presentó hematuria macroscópica por primera vez. Tuvo una infección respiratoria un mes antes. A la observación no presentaba alteraciones, presión arterial 125/66mm Hg. Los análisis mostraban Hemoglobina 15.9 g/dL, urea 36mg/dL, creatinina 0.9mg/dL, ácido urico 4.8mg/dL, Na 138mmol/L, K 4.5mmol/L. Los estudios inmunológicos fueron negativos e incluyeron anti-ADN, c-ANCA, p-ANCA, C3 90 mg/dl, C4 28mg/dl, ANA y anti-GBM negativos Examen general de orina 552 hematíes, relación proteinuria/creatinuria: 287 mg/g. Angiotomografía evidenció "...Riñón derecho con 12cm, riñón izquierdo con 13.7cm. Espesura del parénquima conservada. Sin dilataciones a la derecha. Moderada dilatación a la izquierda que parece una dilatación residual.

Vejiga sin espesamientos. Duplicación de la vena cava inferior. La unión de vena cava izquierda y derecha está moldeada por la arteria aorta y mesentérica superior, sugerido síndrome de cascanueces."El síndrome del cascanueces se refiere a la compresión de la vena renal por la arteria aorta y la arteria mesentérica superior. En este caso, es la vena cava inferior duplicada la que está siendo moldeada por las arterias antes mencionadas. El moldeado de la vena cava inferior provoca hiperpresión venosa que puede provocar hematuria, lumbalgia, proteinuria y varicoceles. La duda que surge en este caso es si en este caso se puede decir que se trata de un síndrome del cascanueces. El síndrome de cascanueces fue descrito por primera vez en 1950. Se desconoce la prevalencia del síndrome y no es hereditario. El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas y del edad del enfermo. El síndrome casca nueces es una identidad antigua pero su diagnóstico puede solaparse con otras entidades clínicas y tardar su diagnóstico.

En este paciente se decidió interpretarlo como una variante del síndrome del cascanueces. Se adoptó una estrategia conservadora. Y hasta ahora no ha habido recurrencia de hematuria. El paciente se encuentra asintomático y mantiene vigilancia periódica en consulta. Aunque la duplicación de la vena cava es rara, no es patológica y su conocimiento facilita el manejo diagnóstico y terapéutico.

Figura 1.



154 STING FAVORECE EL PROCESO DE SENESENCIA CELULAR ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO RENAL

L. TEJEDOR-SANTAMARÍA¹, L. MARQUEZ-EXPOSITO², GM. MARCELA-CORDOBA³, VA. MARCHANT¹, J. GARCIA-GIMENEZ³, A. TEJERA-MUÑOZ¹, P. BASANTES¹, A. ORTIZ¹, M. RUIZ-ORTEGA¹, AM. RAMOS⁵

¹LABORATORIO BIOLÓGICA CELULAR Y MOLECULAR EN PATOLOGÍA RENAL Y VASCULAR. FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ-UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (ESPAÑA), ²LABORATORIO BIOLÓGICA CELULAR Y MOLECULAR EN PATOLOGÍA RENAL Y VASCULAR. FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ-UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (ESPAÑA), ³LABORATORIO DE NEFROLOGÍA E HIPERTENSIÓN. FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ-UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (ESPAÑA)

Introducción: La senescencia celular es un proceso adaptativo en respuesta al daño o estrés. Consiste en un arresto del ciclo celular alternativamente al proceso de muerte celular programada, necesario para la regeneración de tejidos dañados. Sin embargo, la senescencia persistente promueve una respuesta inflamatoria aberrante asociada a enfermedades crónicas, fibrosis y envejecimiento. Uno de los mecanismos que dispara la senescencia celular es la activación de la respuesta por daño al DNA (DDR), que lleva a la aparición de un fenotipo celular secretor asociado a senescencia (SASP), inflamación y fibrosis.

Sting es una proteína que detecta DNA patogénico derivado del daño celular y estrés genotóxico y ambiental desencadenando una respuesta inmune innata e inflamación. Una respuesta DDR desregulada y, por lo tanto, el propio proceso de senescencia, pueden también activar Sting. Sin embargo, la participación de Sting en la senescencia asociada al envejecimiento renal es un hecho desconocido.

Objetivo: Evaluar el papel de STING en los cambios fisiopatológicos asociados al envejecimiento en el riñón.

Métodos: Estudios en ratones C57BL/6 de fenotipo salvaje y deficiente para el gen STING (KO-Sting) de diferentes edades: 3 meses (jóvenes) y 18 meses (envejecidos). Se estudiaron parámetros de función renal, histología renal y marcadores de daño renal, de senescencia celular y de respuesta a Sting.

Resultados: Los ratones de envejecidos presentaron disfunción renal, fibrosis renal y activación de mecanismos de senescencia celular. En comparación, los ratones KO-Sting de la misma edad presentaron una función renal conservada y ausencia de fibrosis renal. Además, en ausencia de Sting no se activó la respuesta al daño del DNA (no aumenta γ H2AX) ni se indujo arresto del ciclo celular, determinado por los marcadores p21 y p16. Los ratones salvajes envejecidos presentaron una elevada expresión génica renal de componentes del SASP, como Ccl2, Ccn2, Il1 β , Il6, Pai1 o Tgf- β , mientras que su expresión permaneció en niveles basales en ratones KO-Sting envejecidos. Los ratones salvajes de 18 meses mostraron una activación de la ruta Sting, caracterizada por los niveles transcripcionales incrementados de Irf1, Oasl2, Usp19 y Mx2, así como por la de los genes del SASP disparados por la ruta NF- κ B. En contraposición, todos estos parámetros no se modificaron en ratones KO-Sting envejecidos.

Conclusión: La ausencia de STING previene el proceso de senescencia celular renal asociada a envejecimiento en un modelo experimental murino.

155 IMPLANTACIÓN DE UNA CONSULTA DE NEFROLOGÍA DE ACTO ÚNICO: RESULTADOS EN LOS PRIMEROS 4 MESES DE ACTIVIDAD

B. GARCÍA JIMENEZ¹, E. LÓPEZ GARCÍA¹, M. ALMENARA TEJEDERAS¹, M. RAMOS DÍAZ¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ (JEREZ DE LA FRONTERA)

Introducción: La enfermedad renal es un importante problema de salud pública a nivel mundial, asociando elevada morbimortalidad, así como a un gran consumo de recursos en el sistema sanitario. La detección y abordaje inicial de forma precoz e integral es clave para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Con el objetivo de conseguir un abordaje integral desde la primera visita en las consultas de Nefrología, se instauró una consulta de acto único con posibilidad de extracción de controles analíticos, ecografía renal, administración de tratamiento y revisión temprana; presentamos nuestros resultados tras 4 meses de actividad.

Material y método: Estudio descriptivo que incluyó a todos los pacientes atendidos en la consulta de acto único de Nefrología desde el 1 de diciembre de 2021 hasta el 31 de marzo de 2022. Se recogieron variables demográficas de los pacientes, motivo de derivación para estudio y plan terapéutico llevado a cabo. El periodo de seguimiento se realizó desde la primera visita hasta el alta del paciente, derivación a consulta general o fin de estudio (10 de abril de 2022).

Resultados: Durante el periodo de estudio se atendieron 122 pacientes [62 (50.8%) varones, edad media 65 años (IC95% 62-68)]. Un total de 70 (57.4%) pacientes fueron derivados desde Atención Primaria; los 52 (42.6%) restantes de Atención Especializada, con la siguiente distribución: 11 (21.2%) Medicina Interna, 10 (19.2%) Nefrología, 5 (9.6%) Cardiología, 5 (9.6%) Endocrinología, 5 (9.6%) Reumatología, 3 (5.8%) Urgencias, 3 (5.8%) Urología, 3 (5.8%) Oncología, 3 (5.8%) Digestivo, 4 (7.6%) otras especialidades. De forma global, el principal motivo de derivación fue el diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) (40, 32.8%), seguido de reagudización de ERC (25, 20.5%), proteinuria (15, 12.3%) y fracaso renal agudo (13, 10.7%) (tabla 1). Se realizó ecografía autogestionada en la consulta en 36 (29.5%) pacientes, sin diferencias significativas en cuanto porcentaje de altas entre los pacientes con y sin prueba de imagen (p=0.15). Se procedió al alta en 57 (46.7%) casos (39 en la primera visita; 18 en la segunda). Tres pacientes fueron derivados para ingreso hospitalario por progresión de ERC con necesidad de tratamiento renal sustitutivo (1) y síndrome nefrótico a estudio (2).

Conclusiones: El diagnóstico de ERC, principalmente a través de derivaciones de Atención Primaria, supuso el principal motivo de derivación a nuestra consulta. La posibilidad de realizar un abordaje integral del paciente con pruebas complementarias y revisión temprana permitió dar el alta con recomendaciones oportunas para sus médicos responsables a casi la mitad de los pacientes valorados. A pesar del pequeño tamaño muestral, nuestros datos sugieren que esta práctica clínica podría ser una solución para dar respuesta al incremento de la demanda asistencial por afección renal en los servicios de Nefrología.

156 MECANISMOS DE SENESCENCIA CELULAR EN EL DAÑO RENAL Y VASCULAR ASOCIADO A DIABETES Y DISLIPEMIA: RELACIÓN ENTRE TELOMERASA Y LA VÍA NF-κB

L. JIMÉNEZ CASTILLA¹, I. LÁZARO LÓPEZ², C. MATEO YUSTA³, A. HERNÁNDEZ GARCÍA¹, M. PARDINES ORTIZ², C. GÓMEZ-GUERRERO¹

¹PATOLOGÍA VASCULAR Y RENAL. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, CIBERDEM (MADRID); ²RIESGO CARDIOVASCULAR Y NUTRICIÓN. INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR DE INVESTIGACIONES MÉDICAS (BARCELONA); ³PATOLOGÍA VASCULAR Y RENAL. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MADRID)

Introducción: La senescencia celular es un proceso asociado con el envejecimiento que se agrava por patologías crónicas como diabetes y obesidad. Inflamación crónica y estrés oxidativo aceleran el proceso de senescencia celular y contribuyen a la progresión de las complicaciones de la diabetes, aunque los mecanismos implicados no son del todo conocidos. Este estudio analiza, en un modelo murino de aterosclerosis y nefropatía diabética: 1) los cambios cronológicos en el fenotipo senescente, inflamatorio y oxidativo asociados a hiperglucemia y dislipemia; 2) la relación entre telomerasa (subunidad catalítica TERT) y la vía del factor nuclear-κB (NF-κB) en el desarrollo de daño renal y vascular en la diabetes.

Material y método: Se indujo diabetes tipo 1 por inyección de estreptozotocina en ratones hipercolesterolémicos (deficientes en apolipoproteína E, ApoE) de diferentes edades. Adicionalmente, se realizó el tratamiento con un inhibidor de la quinasa IKK de la vía canónica de NF-κB. Tras 8 semanas de evolución, se analizaron variables bioquímicas en sangre y orina, parámetros histopatológicos y marcadores de inflamación, balance redox y senescencia celular en tejido renal y aorta. In vitro, células mesangiales y de músculo liso vascular se estimularon con alta glucosa en presencia/ausencia del inhibidor de IKK.

Resultados: El envejecimiento cronológico aumentó la dislipidemia y la aterosclerosis de los ratones ApoE diabéticos, que además presentaron un daño renal más severo caracterizado por niveles elevados de albuminuria, mayor infiltrado inflamatorio y fibrosis renal. La diabetes incrementó progresivamente los marcadores de senescencia celular (regulador del ciclo celular p16INK4A, actividad b-galactosidasa, histona H2A.X fosforilada y subunidad TERT de telomerasa), de inflamación (citoquinas y NF-κB) y estrés oxidativo (anión superóxido y NADPH oxidasas). In vitro, observamos que NF-κB es un factor clave en la regulación transcripcional de TERT en un ambiente de hiperglucemia. Además, el tratamiento con el inhibidor de IKK redujo el fenotipo senescente en células renales y vasculares y mejoró la función renal y la carga aterosclerótica de los ratones ApoE diabéticos.

Conclusiones: Hiperglucemia y dislipemia agravan los procesos crónicos de inflamación, estrés oxidativo y senescencia celular vinculados al envejecimiento y contribuyen a la progresión del daño renal y vascular. La regulación coordinada de los mecanismos inductores de senescencia acelerada podría ser un potencial abordaje en las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.

157 ExoGAG, EL NUEVO MÉTODO DE AISLAMIENTO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES Y GLICOPROTEÍNAS, QUE DESENMASCARA BIOMARCADORES Y UN NUEVO MECANISMO MOLECULAR EN ENFERMEDAD RENAL

M. VIZOSO GONZÁLEZ¹, S. BRAVO LÓPEZ², O. LAMAS GONZÁLEZ¹, C. VÁZQUEZ², M. FIDALGO³, C. DÍAZ RODRÍGUEZ¹, MA. GARCÍA GONZÁLEZ¹

¹LABORATORIO NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO (ESPAÑA); ²SERVICIO PROTEÓMICA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO (ESPAÑA); ³SERVICIO DE NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (ESPAÑA)

Los glicosaminoglicanos (GAGs) son grandes polisacáridos formados por secuencias repetidas de disacáridos (amino azúcar + ácido urónico). Estas moléculas interactúan a través de enlaces glicosídicos con proteínas y lípidos, formando la matriz extracelular; o con aquellas proteínas secretadas con capacidad de glicación, como uromodulina. El estado de glicosilación se puede alterar en diferentes patologías, como cáncer o enfermedad renal.

Los GAGs también están presentes en las vesículas extracelulares (VEs), estructuras nanométricas delimitadas por una bicapa lipídica que liberan las células de forma conservativa y cuyo cargo (ARN/miRNA, ADN y proteínas) es esencial en la comunicación intercelular.

Nuestro grupo, ha desarrollado un método de aislamiento de GAGs, glicoproteínas y VEs en cualquier tipo de muestra biológica, denominado EXOGAG (comercializado por Nasas Biotech), que nos ha ayudado a identificar y caracterizar nuevos mecanismos de señalización, e identificar nuevos biomarcadores de pronóstico y diagnóstico de enfermedad, por ejemplo, en la poliquistosis Renal.

Se han recolectado muestras de orina de pacientes diagnosticados genéticamente con enfermedad renal poliquística tipo I y tipo II en diferentes etapas de la enfermedad. Por medio de EXOGAG, la fracción unida a GAG y el complejo formado por glicoproteínas y VEs se ha aislado y caracterizado por medio de diferentes técnicas proteómicas (Western Blot, Espectrometría de masas), caracterización de imagen (Microscopía electrónica e inmunofluorescencia) y análisis del componente vesicular (ExoView® o NanoTracking Analysis®).

EXOGAG nos ha permitido identificar una serie de biomarcadores en orina (en protección) en pacientes con poliquistosis renal, que se ven alterados con la progresión de la enfermedad, anticipándose incluso a marcadores de pérdida de función o daño renal utilizados actualmente. La caracterización de dichos complejos nos ha llevado a descubrir mecanismos de señalización y comunicación entre los distintos segmentos de la nefrona, y cuya función se ve alterada en distintas patologías, incluida la poliquistosis renal.

El desarrollo de este nuevo método de aislamiento de la fracción asociada a GAG en muestras de orina, nos ha permitido identificar nuevos biomarcadores de pronóstico/diagnóstico de enfermedades renales, basándonos en la caracterización del perfil glicoproteico y vesicular. De igual manera, nos ha llevado a identificar nuevos mecanismos de señalización de la nefrona, lo cual abre un campo novedoso para un mejor entendimiento de la fisiopatología renal.

158 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA. ¿OTRA ESTRATEGIA PARA PÉRDIDA DE PESO E INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL?

M. ALONSO MOZO¹, LA. VIGARA SÁNCHEZ¹, A. AGUILERA PEDROSA¹, JM. AMARO MARTÍN¹, F. VILLANEGO FERNÁNDEZ¹, JM. CAZORLA LÓPEZ¹, J. NARANJO MUÑOZ¹, C. ORELLANA CHÁVEZ¹, CE. NARVÁEZ MEJÍA¹, J. TORRADO MASERO¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL PUERTA DEL MAR (CÁDIZ/ ESPAÑA)

Introducción: La diabetes mellitus (DM) es una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) siendo la nefropatía diabética la primera causa de necesidad de tratamiento sustitutivo renal. Se han incorporado nuevos fármacos antihipertensivos como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar-GLP1) que mejoran el control glucémico, y favorecen la pérdida de peso y mejora del riesgo cardiovascular.

Objetivo: Analizar eficacia y seguridad del uso de arGLP-1 en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA).

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes ERCA (Filtrado glomerular estimado (FGe) ≤ 30 ml/min) con DM tipo II que iniciaron ar-GLP1 entre abril/2018 y noviembre/2021. Analizamos variables clínicas y demográficas. Recogimos tipo de arGLP-1 y dosis, FGe, proteinuria y peso al inicio del fármaco y tras 6 y 12 meses. Analizamos control glucémico, tensión arterial y perfil lipídico. Documentamos efectos adversos. Se realizó análisis descriptivo y comparamos FGe antes y después del inicio del tratamiento.

Resultados: Durante este periodo 17 pacientes con ERCA iniciaron tratamiento con arGLP-1 en nuestro centro. 64.7% eran varones, con edad media de 65.1 años. 94.1% eran hipertensos y 94.1% dislipémicos. 41.2% tenían antecedente de cardiopatía isquémica, 11.8% insuficiencia cardiaca, 52.9% enfermedad arterial periférica y 5.9% ictus. El FGe medio al inicio del fármaco era 20.7 ml/min. La causa más frecuente de ERC fue nefropatía diabética (58.8%) seguida de las glomerulonefritis (11.8%). El peso medio fue 93.7 \pm 10.3 Kg siendo el IMC medio 32.5 \pm 3.6 kg/m2. El arGLP-1 más prescrito fue Semaglutida (64.7%) seguido de Liraglutida (29.4%) y Dulaglutida (5.9%). 14 pacientes (82.3%) alcanzaron dosis máxima del fármaco.

Tras inicio del tratamiento el FGe se mantuvo estable a los 6 meses (p=0.388) y al año (p=0.679). Observamos una reducción del peso a los 6 meses (- 5.9 Kg, p=0.001) y al año (-9.1 kg, p=0.040). No encontramos diferencias en proteinuria, hemoglobina glicosilada, control lipídico y tensión arterial a los 6 meses y al año.

2 pacientes (11.7%) sufrieron efectos adversos gastrointestinales y uno suspendió el fármaco por este motivo. Un paciente falleció durante el seguimiento por rotura de un aneurisma de aorta abdominal.

Conclusiones: El uso de arGLP-1 en pacientes diabéticos con ERCA es seguro. Dichos fármacos provocan una pérdida de peso que podría ayudar a incluir a los pacientes en lista de espera de trasplante. Los efectos adversos no se dan en mayor cuantía que en población sin ERC.

159 BIOPSIAS RENALES, NUESTRA EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 21 AÑOS

M. DA SILVA PITA¹, S. BARRERO MARTÍN¹, S. SANTANA SÁNCHEZ¹, E. TARRIO HERVA¹, M. MORA MORA¹, C. GALLARDO CHAPARRO¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ (HUELVA/ESPAÑA)

Introducción: La biopsia renal percutánea es uno de los procedimientos que más ha contribuido al conocimiento de las enfermedades renales y debe ayudar al diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

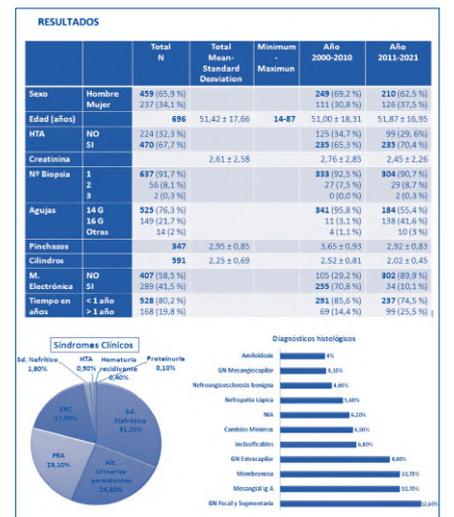
Objetivos: - Describir nuestra experiencia en la realización de biopsias renales percutáneas, analizar las diferentes variables, y comparación por década de los resultados.

Material y método: - Estudio descriptivo y retrospectivo con recogida de datos analíticos y clínicos de 696 pacientes a los que se les realizó una biopsia renal percutánea entre los años 2000 hasta el 2021 por el Servicio Nefrología del Hospital Juan Ramón Jiménez.

Conclusiones: - La biopsia renal es un procedimiento seguro e indispensable en el diagnóstico de la patología renal, ofreciendo una alta rentabilidad diagnóstica y un riesgo de complicaciones bajo.

- Las patologías más biopsiadas serían la nefropatía IgA, Glomeruloesclerosis focal y segmentaria y la membranosa. Revisando la literatura médica, observamos resultados muy similares.

Figura 1.



160 LAS CÉLULAS RPTEC/TERT1 CULTIVADAS EN MONOCAPA NO SON ADECUADAS PARA VALORAR LA ABSORCIÓN DE LA APOLIPOPROTEÍNA A-I (ApoA-I) DEBIDO A QUE CARECEN DEL COMPLEJO CUBILINA- AMNIONLESS (CubAm)

C. LLORENS CEBRIÀ¹, M. DURAN², I. MARTÍNEZ DÍAZ³, P. DOMÍNGUEZ BÁEZ⁴, Y. VILLENNA ORTIZ⁵, G. CANTERO RECASENS⁶, M.J. SOLER⁷, J. LOPEZ HELLÍN⁸, C. JACOBS CACHÁ¹

¹NEFROLOGÍA Y TRASPLANTE. INSTITUT DE RECERCA VALL D'HEBRON (BARCELONA/ESPAÑA), ²FISIOPATOLOGÍA RENAL-CIBBIM. INSTITUT DE RECERCA VALL D'HEBRON (BARCELONA/ESPAÑA), ³BIOQUÍMICA CLÍNICA. INSTITUT DE RECERCA VALL D'HEBRON (BARCELONA/ESPAÑA)

Introducción: Las células epiteliales del túbulo renal proximal (RPTEC) son responsables de la reabsorción de solutos y proteínas. Se ha descrito que la línea celular RPTEC/TERT1 humana expresa diversos transportadores, incluyendo el complejo cubilina-amnionless-megalina, responsable de la absorción de proteínas. Por ello, esta línea celular se considera un referente para realizar ensayos de endocitosis de proteínas mediado por receptor. Muchas lipoproteínas interactúan con megalina para reabsorberse, menos ApoA-I que depende de cubilina-amnionless. Aquí, quisimos confirmar si megalina y el complejo CubAm estaban correctamente expresados y localizados en la membrana celular de las células RPTEC/TERT1 para realizar ensayos de captación de ApoA-I.

Material y método: Primero comprobamos la especificidad de los anticuerpos contra cubilina-amnionless-megalina mediante inmunofluorescencia usando cortes histológicos de tejido renal humano sano. Después, células RPTEC/TERT1 (ATCC, pase 1) fueron cultivadas usando placas convencionales durante siete días y en transwells durante tres semanas para inducir polarización. En estas condiciones, estudiamos la expresión génica de cubilina-amnionless-megalina mediante RT-PCR y la expresión proteica mediante inmunofluorescencia.

Resultados: En tejido renal humano, cubilina, amnionless y megalina se encontraban en el borde apical de células tubulares proximales confirmando la especificidad de los anticuerpos. Aunque cubilina-amnionless-megalina se encontraba a nivel de RNA en RPTEC/TERT1, los análisis de inmunocitoquímica revelaron que solo megalina se encontraba en la membrana celular, cubilina no se expresaba y amnionless estaba en el núcleo (ver Figura). Cuando las células RPTEC/TERT1 se cultivaron en transwells, aunque estaban polarizadas, cubilina-amnionless-megalina seguían sin encontrarse en la correcta localización.

Conclusiones: La línea celular RPTEC/TERT1 expresa cubilina, amnionless y megalina a nivel de RNA, pero solo megalina se pudo localizar en la membrana celular. Aunque es necesaria más investigación, nuestros resultados sugieren que este modelo celular no es adecuado para realizar ensayos de endocitosis de ApoA-I ya que carecen del complejo CubAm en la membrana celular.

Figura 1.

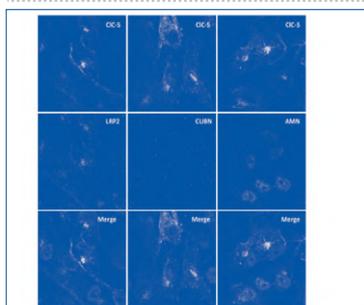


Figura 1. Co-localización de megalina (LRP2), cubilina (CUBN) y amnionless (AMN) con el canal de cloro 5 (ClC-5) en células tubulares en cultivo RPTEC/TERT1. Megalina, cubilina y amnionless (en rojo), que son responsables de la reabsorción de ApoA-I, fueron detectados mediante inmunocitoquímica usando anticuerpos específicos (MA89578, AF3700 y AF1860, respectivamente; todos ellos de R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA). ClC-5 se detecta para delimitar las células y marcar la membrana celular (en verde). Núcleos fueron teñidos con Hoechst (en azul). Las imágenes se saquean a un incremento de 8x usando un microscopio confocal LSM980 (Zeiss, Jena, Germany). Megalina colocalizaba con ClC-5 en algunas células. Cubilina se expresaba poco y amnionless estaba localizada en el núcleo.

161 ESTUDIO DE LAS CAUSAS QUE LIMITAN EL TRATAMIENTO ADECUADO DE LA PROTEINURIA EN LA CONSULTA DE NEFROLOGÍA

L. LÓPEZ-PELÁEZ¹, J. BRAVO LÓPEZ², J. FERNÁNDEZ CUSICANQUI¹, C. CARAMÉS FEJOO³, F. FERNÁNDEZ FLEMING⁴, A. FIJO PRIETO⁵, G. LORENZO GARCÍA⁶, M. ALONSO SUAREZ⁷, J. LAMAS BARREIRO⁸

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO/ESPAÑA)

El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:

Servicio de Nefrología del CHUVI. Área Sanitaria de Vigo.

Introducción: La albuminuria es un marcador de riesgo cardiovascular ampliamente conocido y posiblemente sea el reflejo más directo en clínica de la disfunción endotelial en patologías como la Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensión arterial (HTA).

Es el principal factor de riesgo de progresión de la insuficiencia renal (IR) y su tratamiento es obligado.

El tratamiento se basa en la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) mediante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA II) o diuréticos antialdosterónicos y como nueva alternativa los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).

La finalidad de nuestro estudio es identificar los principales motivos que obligan a limitar su uso, así como las poblaciones de riesgo y poder diseñar estrategias terapéuticas específicas.

Material y métodos: Estudio observacional de corte transversal. Se incluyen 236 pacientes vistos en Consultas Externas durante 6 meses con Nefropatía hipertensiva (25%), diabética (14%) o ambas (24%), excluyendo patología glomerular primaria (37%), con albuminuria/creatinina o proteinuria/creatinina, mayor de 300 mg/g o 200 mg/g respectivamente.

Se analizó el motivo de no tolerar dosis objetivo de ISRAA estratificados según patología de base y filtrado glomerular (FG).

Resultados: El 66% tenían tratamiento con IECA /ARA II (15 % y 51% respectivamente) y menos de la mitad recibían dosis altas. Sólo el 36% de los diabéticos recibían SGLT2.

Las causas por las que no se alcanzan dosis máximas de IECA o ARA II son hipotensión en un 41%, hiperpotasemia en un 30% y deterioro agudo de la función renal en el 15%. Otras causas como intolerancia, reacción alérgica o mala adherencia demostrada, representaban el 10%.

Los pacientes que presentaban hiperpotasemia o deterioro de la función renal eran significativamente mayores que los que desarrollaban hipotensión (71 % y 76 % vs 63% respectivamente).

Conclusiones: Más de un tercio de los pacientes (34%) con proteinuria no recibe tratamiento con ISRAA, y de los que lo reciben menos de la mitad alcanzaron dosis máximas para un bloqueo efectivo del SRAA.

Dentro de las causas que limitan el tratamiento con ISRAA se identifican varios grupos diferenciales de pacientes que obligan a desarrollar estrategias específicas: pacientes diabéticos con mayor tendencia a la hiperpotasemia, IR avanzada en el paciente de mayor edad con mayor riesgo de deterioro agudo de la función renal y pacientes jóvenes, con mejor función renal, cuya principal limitación deriva de la tolerancia hemodinámica.

162 EL TRATAMIENTO DE LA PROTEINURIA EN PACIENTES CARDIÓPATAS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA CONSULTA

L. LÓPEZ-PELÁEZ HAMANN¹, J. BRAVO LÓPEZ², A. FIJO PRIETO³, G. LORENZO GARCÍA⁴, J. FERNÁNDEZ CUSICANQUI⁵, C. CARAMÉS FEJOO⁶, F. FERNÁNDEZ FLEMING⁷, M. ALONSO SUAREZ⁸

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO), ³NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO), ⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO), ⁵NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO), ⁶NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO), ⁷NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO), ⁸NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVARO CUNQUEIRO (VIGO)

Introducción: Desde hace años se sabe que la proteinuria/albuminuria es un marcador de daño cardiovascular y es un parámetro que se utiliza de rutina en las consultas.

Clásicamente el tratamiento se basa en la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y recientemente con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo2 (SGLT2).

Pretendemos identificar poblaciones de riesgo de infratratamiento en pacientes con proteinuria y con cardiopatía isquémica y/o miocardiopatía con función cardíaca disminuida.

Material y métodos: Estudio de corte transversal de pacientes de la consulta durante 6 meses con albuminuria/creatinina o proteinuria/creatinina (mayor de 300 mg/g o 200 mg/g respectivamente) con antecedente de cardiopatía isquémica confirmada por cardiología mediante pruebas habituales y otras miocardiopatía con fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor del 50%.

Resultados: Se recogieron 236 pacientes de los cuales 69% son varones, con edad media de 67±14 años y un índice de masa corporal medio de 30±6 Kg/m², TA media de 137/71 ±15 mmHg y creatinina media 2,1±0,8 mg/dl (FGe CKD-EPI de 35±19 ml/min).

Del total de los pacientes, 57 padecían una cardiopatía: 33 isquémica (58%) y 24 miocardiopatía de otras causas (42%). Tabla 1.

Conclusiones: En los pacientes con cardiopatía, las formas isquémicas, posiblemente por toxicidad por el contraste de los procedimientos endovasculares o la mayor prevalencia de arterioesclerosis sistémica (con riesgo de estenosis de arterias renales) presentan una mayor frecuencia de fracaso renal agudo.

Las miocardiopatías que requieren asociar espironolactona para mejorar supervivencia, presentan la hiperpotasemia como principal limitante del tratamiento con IECA o ARA II.

Tampoco hemos podido demostrar una mayor reducción de la excreción de potasio en este grupo de pacientes, aunque posiblemente la valoración sólo con los niveles de potasio en orina sea insuficiente y sería preferible cuantificar el transporte transtubular de potasio.

Cardiopatía	Causas de dosis subóptimas		
	Hipotensión sintomática (%)	Hiperpotasemia >5 mEq/L (%)	Deterioro agudo de función renal (%)
Isquémica	39	28	33
Otra Miocardiopatía	40	47	13

163 UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN TNS2 CAUSA UNA NUEVA FORMA DE SÍNDROME NEFRÓTICO TRATABLE

R. MARTÍNEZ PULLEIRO¹, M. FIDALGO², E. PINTOS³, A. CARRACEDO⁴, C. DÍAZ RODRÍGUEZ⁵, M.A. GARCÍA GONZÁLEZ⁶

¹LABORATORIO DE GENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES RENALES. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (ESPAÑA); ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (ESPAÑA); ³ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (ESPAÑA); ⁴GRUPO DE MEDICINA XENÓMICA. UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (ESPAÑA)

Introducción: El síndrome nefrótico primario pediátrico (NS, por sus siglas en inglés) es una enfermedad renal que se caracteriza por presentar la tríada: proteinuria, hipoalbuminemia y edema. El tratamiento consiste en fármacos inmunosupresores y corticoides y, no en todos los casos, se obtiene una respuesta satisfactoria pudiendo desarrollarse corticodependencia o corticorresistencia (SRNS). Los pacientes pueden progresar a enfermedad renal terminal (ESRD) y llegar a necesitar diálisis y/o trasplante. En la mayoría de los casos se desconoce su etiología, aunque los avances en la genética molecular de las enfermedades glomerulares han demostrado que defectos de un solo gen pueden afectar a la estructura y función de los podocitos siendo responsables de un tercio o más de todos los casos pediátricos de SRSN. En 2018, Ashraf et al. describieron una nueva entidad de SN con respuesta parcial a esteroides (pTNS) y hallaron una causa genética subyacente (seis genes implicados en la regulación de las GTPasas Rho en los podocitos, entre ellos TNS2).

Material y métodos: Extracción de ADN de una muestra de sangre y detección de la mutación por secuenciación NGS de un panel de genes glomerulares. El filtrado de las variantes se hizo con base en frecuencias poblacionales y propias, parámetros de calidad y de impacto funcional. La interpretación con referencia a los criterios ACMG.

Resultados: En nuestra cohorte tenemos un caso de pTNS con múltiples recidivas a lo largo de su vida, persistiendo en la edad adulta, intentándose todas las terapias alternativas para limitar las altas dosis de esteroides y sus toxicidades respectivas sin éxito. El diagnóstico genético reveló una mutación en homocigosis en el gen TNS2 nunca antes descrita, en un residuo conservado, con interpretación de "causante de enfermedad" dada por predictores in silico y con un fenotipo particular.

Conclusión: La mutación en homocigosis del gen TNS2 es la responsable del SN de nuestro paciente, siendo el segundo diagnóstico genético a nivel mundial que se realiza vinculando mutaciones en TNS2 con la patología. Aunque el tratamiento inmunosupresor logra remisión de la enfermedad durante meses, no es capaz de prolongarla en el tiempo. La única forma de controlar las recidivas son los esteroides. Conociendo el comportamiento del SN asociado a TNS2 se puede dar un mejor pronóstico de la enfermedad al paciente. En cuanto al diagnóstico genético, existe la necesidad de actualizar constantemente el estudio panelizado de genes causantes de enfermedad glomerular dado el continuo descubrimiento de nuevos genes.

164 HIPERNATREMIA SEVERA, LA IMPORTANCIA DEL USO INDIVIDUALIZADO DE LA FLUIDOTERAPIA

S. ALADRO ESCRIBANO¹, CA. SANTANA QUINTANA¹, D. MEDINA GARCIA¹, Y. DARUIZ D'ORAZIO¹, J.C. QUEVEDO REINA¹, J.M. FERNANDEZ¹, R. SANTANA ESTUPIÑAN¹, M. RINCON¹, F. GONZALEZ CABRERA¹, P. PÉREZ BORGES¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DR.NEGRÍN (ESPAÑA)

Introducción: La fluidoterapia es una terapia médica dirigida a mantener o restaurar el equilibrio hidroelectrolítico y/o volemia por vía intravenosa. A continuación, haremos una revisión sobre la importancia de usarla como un tratamiento individualizado. Nuestro objetivo es analizar la importancia de particularizar la fluidoterapia, con la misma pericia que cualquier fármaco en escenarios clínicos aparentemente similares.

Material y métodos: Análisis retrospectivo con datos obtenido de 14 pacientes con hipernatremia, atendidos en la zona de paciente crítico en el servicio de urgencias.

Resultados: Se analizaron un total de 14 pacientes con una edad media de 22.1 y un 92% de hombres frente a un 8% de mujeres.

El 100% de los sujetos presentaban un patrón de deshidratación severa con un volumen extracelular bajo y deterioro del nivel de consciencia, secundario a nula ingesta de agua potable o ingesta de agua de mar. En un 69% se objetivaron natremias por encima de 170 mEq/L.

En el 64% objetivamos una acidosis metabólica con anion GAP aumentado, un 30% presentó hipoglucemia, un 22% hiperpotasemia asociada y solo un 5% algún grado de fracaso renal agudo. Del global de los pacientes el 70% presentó inestabilidad hemodinámica con presión arterial media (PAM) por debajo de 60mmHg.

A los pacientes con hipotensión arterial se les inició la reposición con S. Fisiológico al 0.9%, (evitándose con GAP normal), S.Hiposalino 0.45% o soluciones balanceadas, para asegurarse en primera instancia una buena perfusión tisular, objetivando mejoría en la estabilidad hemodinámica con fisiológico al 0.9% frente al hiposódico y sin diferencia significativa en la corrección del sodio (Na) entre los tres tipos. Los pacientes que presentaban unas cifras tensionales óptimas se inició la reposición con S. Glucosado al 5% o soluciones balanceadas, presentando inicialmente una mejor respuesta con las soluciones balanceadas, sobre todo en los pacientes con acidosis más graves.

Presentaron una mayor supervivencia los pacientes en los que la fluidoterapia se apoyó fundamentalmente en cristaloides. En las primeras 24 horas el 50% de los pacientes que presentaron cifras por encima de 170mEq se logró un descenso de Na plasmático de entre 7 y 10mEq/L. No hubo diferencia significativa a la hora de corrección del Na entre los pacientes con función renal normal y fracaso renal agudo AKIN I-II.

Conclusión: Ante una misma situación clínica, a priori, deshidratación severa e hipernatremia hiperosmolar objetivamos como se individualizó la sueroterapia, y la importancia de esto, en cada uno de los pacientes, en función de la estabilidad hemodinámica, equilibrio hidroelectrolítico y del medio interno.

165 REVISIÓN DE BIOPSIAS RENALES PERCUTANEAS DIAGNOSTICAS (2019-2021) EN UN HOSPITAL

EA. LÓPEZ GARCÍA¹, P. PUERTO TORREGROSA², A. MARTÍN ROMERO¹, MB. GARCÍA JIMENEZ¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA (ESPAÑA),²NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA (ESPAÑA)

Introducción: La biopsia renal percutánea se considera uno de los procedimientos que más ha aportado al conocimiento de la patología renal, así como su manejo diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Procedemos a hacer una revisión de las biopsias renales realizadas en un hospital durante 3 años (2019-2021).

Como indicaciones para la realización de la biopsia se encuentran: haber agotado previamente los procedimientos no invasivos. Asegurar que el estudio sea llevado a cabo por un experto patólogo y que el diagnóstico aportado por el mismo se considere de certeza. Justificar el procedimiento de forma que la realización del mismo suponga un antes y un después en el tratamiento y pronóstico de la patología.

Objetivos: Contabilizar biopsias renales diagnósticas realizadas en el periodo 2019-2021 con el fin de analizar los resultados obtenidos (Frecuencia de patologías) según características de los pacientes (Sexo, edad, comorbilidad), diagnóstico de presunción, diagnóstico anatomopatológico y complicaciones asociadas.

Material y métodos: La muestra ha estado constiuida por un total de 73 pacientes, de los cuales 41 eran mujeres y 32 varones. Como procesos patológicos asociados, 31 presentaban hipertensión arterial, 19 enfermedad sistémica (8 lupus eritematoso sistémico, 5 Hipotiroidismo, 2 enfermedad por IgG 4, 2 con gammapatía monoclonal, 1 artritis reumatoide, 1 dermatomiositis infantil) 22 diabéticos, 1 con neoplasia activa y 11 con antecedente de enfermedad cardiovascular.

El motivo de la realización de la biopsia fue, en 12 pacientes, síndrome nefrótico, en 2, síndrome nefrítico, en 10 proteinuria subnefrótica, en 5 proteinuria subnefrótica con deterioro de función renal, 18 fracaso renal agudo, en 10 proteinuria no nefrótica con hematuria asociada, en 4 hematuria y en 1 hematuria y deterioro de la función renal.

Resultados: Los resultados obtenidos fueron, en 10 casos glomerulopatía mesangial, en 9 glomerulopatía focal y segmentaria, en 4 amiloidosis renal, en 7 nefropatía lúpica, en 11 nefropatía tubulointersticial, en 2 nefroangiosclerosis, en 3 glomerulonefritis extracapilar, en 2 nefropatía por depósito de cadenas ligeras, en 6 no se obtuvieron hallazgos concluyentes, en 1 glomerulopatía C3, 3 glomerulonefritis membranosa, 1 pielonefritis crónica, 1 aterioembolia de colesterol y 1 necrosis tubular aguda.

Conclusiones: La biopsia sigue siendo el Gold estándar en el diagnóstico de patología renal valorando riesgo beneficio. De todas las biopsias realizadas en estos 3 años, las patologías más frecuentemente diagnosticadas fueron patología tubulointersticial y glomerulopatía focal y segmentaria según presencia o no de hipertensión arterial, sexo femenino y presencia de enfermedad sistémica asociada el diagnóstico más frecuente fue patología tubulointersticial y nefritis lúpica. En caso de pacientes diabéticos, nefropatía diabética y tubulointersticial. Si enfermedad cardiovascular, glomerulopatía focal y segmentaria y patología tubulointersticial. El único paciente con antecedente de enfermedad neoplásica fue diagnosticado de Glomerulopatía C3.