

86

LOS NIVELES DE miRNA-15a-5p EN EXOSOMAS DE PLASMA REGULAN LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN PODOCITARIA SMAD7/TGF- β 1 EN LA NEFROPATÍA LÚPICA

A. FLORES-CHOVA¹, O. MARTÍNEZ-ARROYO¹, L. GARCÍA-FERRAN¹, S. VELA², J.L. GÓRRIZ², MA. SOLÍS³, L. TERRAEZ⁴, M.J. FORNER⁵, A. ORTEGA⁶, R. CORTÉS⁷

¹GRUPO DE ESTUDIO DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO Y RENAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA INCLIVA (VALENCIA/ESPAÑA). ²UNIDAD DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA (VALENCIA/ESPAÑA). ³DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA (VALENCIA/ESPAÑA). ⁴DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA (VALENCIA/ESPAÑA)

Introducción: Nuestro grupo identificó un perfil de microARN (miARNs) específico en exosomas plasmáticos de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). La secuenciación mostró que los niveles de miR-15a-5p estaban incrementados en pacientes con albuminuria y el análisis bioinformático mostró que miR-15a-5p podría estar regulando la vía de señalización de TGF- β 1. Nuestro objetivo ha sido validar la asociación entre los niveles del miR-15a-5p con la presencia de nefritis lúpica (NL) en una cohorte mayor y analizar su papel en la regulación de la vía TGF- β 1 en podocitos humanos.

Materiales y métodos: Se obtuvieron muestras de plasma de 115 pacientes con LES (30 de ellos con NL) y 30 controles. Los niveles de miR-15a-5p se cuantificaron en exosomas de plasma mediante qPCR. Se evaluó su papel regulador en la vía TGF- β 1 con experimentos de sobre-expresión en cultivos de podocitos humanos y también su efecto sobre los niveles de ARNm y proteínas de diversas moléculas Smads y su distribución celular en el podocito mediante inmunofluorescencia.

Resultados: Los niveles de miR-15a-5p en exosomas de plasma mostraron un aumento en pacientes con NL en comparación con los controles o LES sin NL. Los niveles de miR-15a-5p discriminaron la presencia de daño renal entre grupos de pacientes (ABC 0,81, $p < 0,0001$). A continuación, analizamos la asociación entre la clasificación ISN/RPS de NL en 18 biopsias renales y los niveles exosomales de miR-15a-5p fueron mayores en las formas proliferativas (Clase III + IV), $p < 0,05$. Los experimentos en podocitos mostraron un aumento de miR-15a-5p en exosomas de podocitos tratados con TGF- β 1 ($p < 0,01$). Tras la sobre-expresión de miR-15a-5p, los niveles de ARNm y proteína de su diana SMAD7 disminuyeron significativamente con o sin tratamiento con TGF- β 1 ($p < 0,05$), y hubo un aumento significativo de los niveles de la forma fosforilada de SMAD2 (SMAD2-P). Por último, los experimentos de inmunofluorescencia mostraron una distribución diferente en los podocitos humanos de SMAD7, con un descenso significativo en la proporción núcleo/citoplasma.

Conclusiones: Los niveles de miR-15a-5p en exosomas de plasma estuvieron aumentados en pacientes con NL y se comprobó un efecto en la regulación de la vía de la señalización de Smad7/TGF- β 1 en podocitos, vía crítica en la progresión del daño renal asociado a LES. Este hallazgo podría contribuir a los avances en el diagnóstico de NL y establecer posibles dianas terapéuticas prometedoras.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III [PI18/01405, PI21/00249; PI23/01179; FI20/00096 FI22/00032; Contrato Miguel Servet CP22/00069]; IJC2020-045308-I y CNS2022-136-175 por MCIN/AEI. Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

87

PAPEL DEL INFLAMASOMA NLRP3 CARDIACO EN EL SÍNDROME CARDIORRENAL TRAS UN FRACASO RENAL AGUDO: ESTUDIO TRASLACIONAL

L. GONZÁLEZ-LAFUENTE¹, E. MERCADO-GARCÍA², S. VÁZQUEZ-SÁNCHEZ³, D. GONZÁLEZ-MORENO⁴, A. PÉREZ-GÓMEZ⁵, F. LIAÑO⁶, P. PELEGRÍN⁷, M. FERNÁNDEZ-VELASCO⁸, G. RUIZ-HURTADO⁹

¹LABORATORIO TRASLACIONAL CARDIORRENAL. IMAS², HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE (MADRID). ³SERVICIO NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL (MADRID). ⁴IMIB. INSTITUTO MURCIANO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA PASCUAL PARRILLA (MURCIA). ⁵IDIPAZ. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID)

Introducción: El fracaso renal agudo (FRA) se asocia con alteraciones cardíacas en lo que se conoce como síndrome cardiorrenal tipo 3 (SCR3). Uno de los mecanismos más importantes asociados al FRA es una fuerte activación del sistema inmune e inflamación, sirviendo ambos como vínculos de conexión entre el daño renal y el corazón. Recientemente se ha descrito que en patologías específicas cardíacas se activa el receptor del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR) de la familia que contiene el dominio pirina 3 denominado inflamasoma NLRP3. Sin embargo, se desconoce si este inflamasoma NLRP3 cardíaco desarrolla un papel o no en el contexto del SCR3.

Métodos: Analizamos los niveles sistémicos de citoquinas relacionadas con la vía dependiente de NLRP3, su relación con marcadores de daño renal y cardíaco y su capacidad predictora de mortalidad en pacientes con FRA. A nivel experimental, analizamos las alteraciones cardíacas resultantes de la inducción experimental de FRA mediante inyección única de ácido fólico en ratones WT tratados con el inhibidor farmacológico de NLRP3 MCC950 (10 mg/Kg). Examinamos el componente inflamatorio sistémico, renal y cardíaco asociado a NLRP3, así como las propiedades contráctiles cardíacas mediante microscopía confocal.

Resultados: El FRA experimental causó un empeoramiento de la función contráctil en cardiomiocitos WT debido a la disminución de la liberación sistémica de calcio. Sin embargo, tanto en los ratones con FRA tratados con MCC950 o carentes de NLRP3, NLRP3^{-/-}, estas alteraciones se previnieron significativamente. Durante la diástole, se observó una fuga significativa de calcio desde el retículo sarcoplásmico tras la inducción del FRA, así como un aumento de los eventos pro-arritmogénicos. Estas alteraciones no se observaron ni en los ratones NLRP3^{-/-} ni en los tratados con MCC950. En pacientes con FRA, encontramos que las citoquinas relacionadas con el inflamasoma NLRP3 aumentaron desde el momento del ingreso hasta las 72 horas, y se asociaron significativamente con biomarcadores de daño tanto renal como cardiovascular, mostrando además un alto potencial para predecir la mortalidad de los pacientes con FRA.

Conclusiones: El FRA deteriora la función contráctil de los cardiomiocitos y les predispone a tener mayor número de eventos pro-arritmogénicos. Estas alteraciones cardíacas se previenen bajo el bloqueo de la vía dependiente del inflamasoma NLRP3, demostrando su papel deletéreo cardíaco tras un FRA. Además, los resultados obtenidos en pacientes señalan al NLRP3 como potencial diana con alta capacidad pronóstica en pacientes con FRA en el momento de su ingreso hospitalario.

88

ALTOS NIVELES DE FGF23 AUMENTAN LA PRESIÓN ARTERIAL INDEPENDIENTEMENTE DE LA CONCENTRACIÓN DE FÓSFORO SÉRICO

R.M. GARCÍA-SAEZ¹, R. LÓPEZ-BALTANÁS¹, R. SERRANO¹, A.I. TÓRRALBO-ROMERO¹, M.V. PENDÓN RUIZ DE MIER², S. SORIANO-CABRERA³, M.E. RODRÍGUEZ-ORTIZ⁴, M. RODRÍGUEZ⁵, C. RODELO-HAAD⁶, J.R. MUÑOZ-CASTAÑEDA⁷

¹GC13. METABOLISMO DEL CALCIO. CALCIFICACIÓN VASCULAR. INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC), CÓRDOBA, ESPAÑA. (CÓRDOBA). ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

Introducción: Es bien conocido que la sobrecarga de fósforo presente desde los primeros estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) aumentan la expresión de FGF23. Los niveles de FGF23 aumentan conforme la ERC progresa. Experimentalmente, se han relacionado altos niveles de FGF23 con hipertensión. Dado que en el contexto de la ERC es difícil separar el efecto del fósforo de el de FGF23, el objetivo de este estudio fue evaluar si la hipertensión se relaciona con altos niveles de fósforo o de FGF23 en un modelo experimental de ERC.

Métodos: Usamos ratas nefrectomizadas 5/6 (Nx) alimentadas con bajo (0,2%) o alto (1,2%) contenido de fósforo durante 4 semanas. Después de este período, las ratas con bajo P cambiaron a alto P y viceversa por otras 4 semanas. También hubo un grupo de ratas Nx tratadas con fósforo 1,2% durante 4 semanas al que se administró anti-FGF23 durante 4 semanas más. Se midieron niveles de fósforo, FGF23 y cambios en la presión arterial (PA).

Resultados: El bajo contenido de fósforo en la dieta disminuyó el fósforo y el FGF23 en sangre, y la PA. El cambio de dieta a alto fósforo incrementó el fósforo y FGF23 en sangre, y aumentó la PA. Los animales que comenzaron con una dieta alta en fósforo tuvieron hiperfosfatemia, alto FGF23 y elevada PA. Tras reducir el contenido de fósforo en la dieta durante 4 semanas, FGF23 y PA disminuyeron. Para separar el efecto de fósforo y FGF23 se administró anti-FGF23 durante 4 semanas a ratas Nx con fósforo 1,2%. En estas condiciones los niveles de fósforo aumentaron mientras que los de FGF23 y PA disminuyeron.

Conclusión: En un contexto de daño renal, altos niveles de FGF23 y no de fósforo sérico se asocian con hipertensión. ¿Podría ser FGF23 un "target" para el control de la hipertensión en pacientes con ERC?

Ver figura

89

LA ADMINISTRACIÓN DE CEFTRIAXONA DISMINUYE LA CALCIFICACIÓN VASCULAR EN UN MODELO DE EXPERIMENTAL DE UREMIA

T. OBRERO SOJO¹, M.J. JIMÉNEZ MORAL¹, V. VIDAL JIMÉNEZ², F. GUERRERO PAVÓN³, M.E. RODRÍGUEZ ORTIZ⁴, C. RODELO HAAD⁵, M. RODRÍGUEZ PORTILLO⁶, M.V. PENDÓN RUIZ DE MIER⁷, J.R. MUÑOZ CASTAÑEDA⁸, S. SORIANO⁹

¹GC13. INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC)/HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA/UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA (CÓRDOBA/ESPAÑA). ²GC07. INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC)/HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA/UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA (CÓRDOBA/ESPAÑA). ³UGC DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL REINA SOFÍA (CÓRDOBA/ESPAÑA)

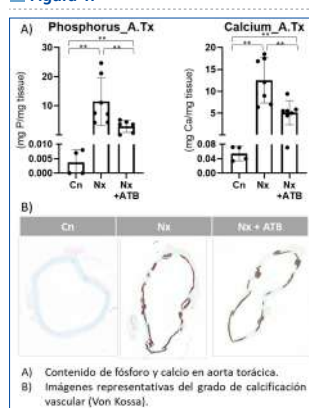
Introducción: En la enfermedad renal crónica (ERC) hay un estado microinflamatorio permanente que está relacionado con la progresión de la enfermedad y la aparición de calcificación vascular (CV). Los cambios en la microbiota intestinal se relacionan con más inflamación que puede contribuir a la progresión de la ERC y mayor CV. El propósito de este estudio fue explorar en un modelo experimental de uremia y CV, si alterar la microbiota mediante la administración de ceftriaxona podría mejorar la inflamación, la función renal y atenuar la CV.

Materiales y métodos: Se administró Ceftriaxona oral (400 mg/kg/día) durante 7 días. Posteriormente, se realizó nefrectomía 5/6 (Nx5/6) y se administró una dieta 1.2% de fósforo y calcitriol 60ng/kg/48h durante 14 días. Los animales se dividieron en tres grupos: control (n=7), Nx5/6 (n=7) y Nx5/6+ATB (n=7). Se midieron parámetros de metabolismo mineral, función renal, CV y composición de la microbiota fecal (V3-V4 del gen ARNr 16S, IlluminaMiseq 300x2).

Resultados: Los animales tratados con antibiótico tuvieron niveles séricos de fósforo significativamente menores que los que no recibieron ATB. También se observó un menor contenido de calcio y fósforo en aorta torácica. La tinción Von Kossa confirmó el descenso de la CV tras la administración de ceftriaxona. Respecto a la microbiota, se observó un importante estado de disbiosis en las ratas del grupo Nx5/6 en comparación con ratas control. En comparación con el grupo Nx5/6, la administración del antibiótico disminuyó la presencia de géneros bacterianos relacionados con efectos perjudiciales como Colidexibacter y Escherichia-shigella (inflamación, fiebre, diarrea) y aumentó la presencia del género Lachnospiridium que produce butirato.

Conclusión: La modificación de la microbiota por administración de Ceftriaxona redujo la hiperfosfatemia y el grado de CV. Este hallazgo sugiere que la modificación de la microbiota podría ser una estrategia útil para prevenir o disminuir la calcificación vascular en pacientes con ERC.

Figura 1.



90

CSF-1 INDUCE LA ACTIVACIÓN DE CELULAS PARIETALES EPITELIALES (PECs) EN FSGSA. AMAYA GARRIDO¹, A. MANONELLES¹, N. DOLADE¹, C. VARELA¹, S. CODINA¹, C. COUCEIRO¹, J.M. CRUZADO¹, A. SOLA¹¹DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y TRANSPLANTE RENAL. IDIBELL (BARCELONA)

Introducción: Las células epiteliales parietales (PECs) son células progenitoras renales similares a las células madre de la médula ósea. En la glomerulosclerosis segmentaria focal (FSGS), las PECs se activan y depositan matriz extracelular. El factor estimulante de colonias-1 (CSF-1), un factor de crecimiento hematopoyético, actúa a través de su receptor específico CSF-1R, y ha sido implicado en varias enfermedades glomerulares, aunque su implicación en la activación de PECs es desconocido. En este trabajo, evaluamos el papel de CSF-1/CSF-1R en la activación disfuncional de PECs en FSGS.

Material y métodos: Primero evaluamos la expresión de CSF-1R en biopsias renales de pacientes con FSGS y de un modelo experimental en ratón de FSGS inducido por adriamicina (ADR). Los animales con ADR fueron tratados con inhibidores específicos de CSF-1R, GW2580 o K120227 (n=5-7 grupo). A continuación, determinamos la expresión y localización de CSF-1R en el glomérulo y su relevancia en la glomerulosclerosis, la expresión y síntesis de CD44 de novo y su correlación con la vía ERK1/2. Finalmente, tratamos células progenitoras renales humanas (PECs) con y sin CSF-1 (n=6/grupo) para observar posibles cambios en la migración y proliferación e identificar nuevas interacciones mediante RNAseq.

Resultados: En este estudio demostramos una sobreexpresión de CSF-1R en PECs y podocitos tanto de biopsias renales procedentes de pacientes con FSGS como en PECs in vitro. La incubación con CSF-1 además de aumentar la expresión de CSF-1R, estimula la transcripción de genes involucrados en vías asociadas con la activación disfuncional de PECs. Específicamente, CSF-1/CSF-1R activa la vía ERK1/2 y aumenta CD44, mientras que los inhibidores de ERK y CSF-1R reducen la expresión de CD44. Nuestros estudios funcionales muestran cómo CSF-1 induce la proliferación y migración de PECs, mientras reduce la diferenciación de PECs a podocitos. De manera interesante, el tratamiento con inhibidores específicos de CSF-1R proporciona un efecto terapéutico. En el análisis de RNA-seq, CSF-1 desencadena un aumento de los genes asociados con IFN (resultados validados posteriormente en el modelo experimental).

Conclusión: Proporcionamos nuevas evidencias del papel de la vía CSF-1/CSF-1R en la activación de PECs en FSGS, abriendo el camino para futuros estudios clínicos que investiguen el efecto terapéutico de los inhibidores de CSF-1R en FSGS en humanos.

91

NIVELES ELEVADOS DE FGF23 PRODUCEN HIPERTENSIÓN A TRAVÉS DEL AUMENTO DE LA ENTRADA DE CALCIO EN CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULARR. GARCÍA-SAEZ¹, R. LOPEZ-BALTANAS¹, A.I. TORRALBO ROMERO¹, R. SERRANO BERZOSA¹, F. LEIVA CAMPOS², M.E. RODRIGUEZ-ORTIZ³, M.V. PENDÓN RUIZ DE MIER³, M. RODRIGUEZ³, C. RODELO-HAAD³, JR. MUÑOZ-CASTAÑEDA³¹GRUPO GC13. INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC) (CÓRDOBA), ²ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA), ³NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

Introducción: Experimentalmente ya ha sido demostrado que FGF23 genera hipertensión modificando el sistema renina angiotensina aldosterona e incrementando receptores renales NCC. Nuestro grupo ha demostrado ya un efecto directo de FGF23 sobre el vaso incrementando la rigidez arterial. El objetivo del este estudio fue valorar si FGF23 promueve hipertensión a través de un efecto directo sobre el vaso.

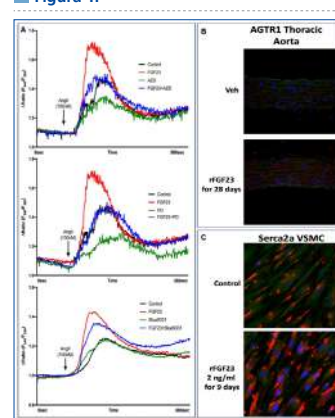
Material y métodos: In vivo, administramos FGF23 recombinante (15mg/día) durante 28 días y estudiamos cambios sobre la tensión arterial y sobre canales de calcio y proteínas relacionadas con la contracción. En células de músculo liso vascular (CMLV) evaluamos el efecto de FGF23 (2ng/ml) durante 9d sobre la entrada de calcio intracelular estimulada por Ang2 (100nM) o Thapsigargina (2,5mM). El papel de los receptores de FGF23 fue evaluado usando inhibidores de FGFR1-3 (AZD4547, 150nM), FGFR4 (BLU9931, 10nM) y Erk1/2 (PD98059, 10mM).

Resultados: Tras 28d con FGF23 recombinante los niveles séricos de sodio no se vieron alterados pero sí hubo una mayor excreción de fósforo. La presión arterial sistólica y diastólica aumentó significativamente encontrando también un aumento significativo de los niveles de AGTR1, PKD1 y SERCA2a medido a través de FURA a en aorta torácica. Otros canales como Orai1 o STIM1 no resultaron alterados.

En CMLV, FGF23 recombinante durante 9 días incrementó la entrada de calcio tras la estimulación con Ang2 y Thapsigargina. La entrada de calcio disminuyó significativamente tras la inhibición de los receptores FGFR1-3, y tras la inhibición de la fosforilación de Erk1/2 pero no con la inhibición de FGFR4. En CMLV se comprobó que FGF23 incrementa los niveles de PKD1, SERCA2a y AGTR1.

Conclusión: Por primera vez mostramos que altos niveles de FGF23 incrementan la sensibilidad de la CMLV a la Ang2 y promueven una mayor entrada de calcio en el retículo endoplásmico que conduce a una mayor contracción celular y a hipertensión.

Figura 1.



A) FGF23 incrementa la entrada de calcio (línea roja) en CMLV. La inhibición de FGFR1-3 y de la fosforilación de Erk1/2 (línea azul) disminuye la entrada de calcio inducida por FGF23 respecto que la inhibición de FGFR4 no la modifica. In vivo, la administración de FGF23 incrementa la presión arterial y B) aumentó la expresión de AGTR1. C) In vivo, FGF23 aumentó la expresión de SERCA2a.

92

ALTOS NIVELES DE ESCLEROSTINA AUMENTAN LA RESORCIÓN ÓSEA Y PRODUCEN CAMBIOS EN EL METABOLISMO MINERALM.E. RODRIGUEZ-ORTIZ¹, J.M. DIAZ-TOCADOS², A.I. TORRALBO ROMERO¹, R. LÓPEZ-BALTANAS¹, M. NAVES-DÍAZ³, C. ALONSO-MONTES³, M.V. PENDÓN-RUIZ DE MIER³, C. RODELO-HAAD³, M. RODRIGUEZ³, JR. MUÑOZ-CASTAÑEDA³¹GC13. INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC), CÓRDOBA, ESPAÑA. (CÓRDOBA), ²VASCULAR AND RENAL TRANSLATIONAL RESEARCH GROUP. BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF LLEIDA, DR. PIFARRÉ FOUNDATION (IRBILLEIDA) (LLEIDA), ³BONE AND MINERAL RESEARCH UNIT. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA) (OVIEDO), ⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

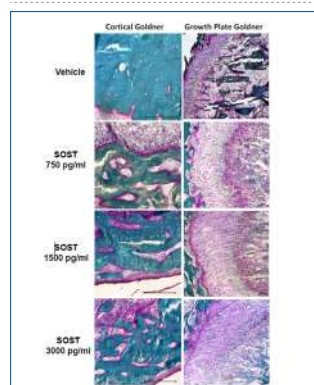
Introducción: La esclerostina (SOST), inhibidor de la Wnt/b-catenina producido en osteocitos, tiene una función biológica que no es del todo conocida. Bajos niveles de SOST producen osteoporosis, mientras que una SOST elevada se asocia a osteoporosis. Los niveles de SOST se encuentran elevados en la ERC. El objetivo del estudio fue investigar el efecto de altos niveles de SOST sobre el hueso y su relación con otros parámetros del metabolismo mineral.

Material y métodos: Ratos Wistar recibieron SOST recombinante mediante bombas de infusión subcutáneas en concentraciones de 750, 1500 y 3000 pg/ml. Un grupo de animales control recibió vehículo. Tras 14 días se evaluó el estado del hueso cortical, subcondral y trabecular a través de histomorfometría ósea y uCT así como los niveles plasmáticos y urinarios de parámetros implicados en el metabolismo mineral.

Resultados: La administración de altos niveles de SOST aumentó significativamente la tasa de resorción ósea en hueso trabecular, cortical y subcondral. Además, a nivel subcondral, SOST aumentó el número de condrocitos hipertrofos así como el área de la placa de crecimiento. A nivel cortical y trabecular se observó un incremento de la tinción TRAP positiva que en el hueso cortical fue sugiriendo osteolisis osteocítica y de trabecularización. Altos niveles de SOST incrementaron notablemente la excreción urinaria de calcio y fósforo y los niveles plasmáticos FGF23 mientras que descendió significativamente la concentración plasmática de PTH.

Conclusiones: Altas concentraciones de SOST promueven la resorción ósea aumentando la actividad osteocítica y produciendo osteolisis osteocítica. A su vez el aumento de calcio y fósforo produce cambios en parámetros de metabolismo mineral, sugiriendo una estrecha relación entre SOST y la regulación del metabolismo mineral.

Figura 1. Tinción con Tricrómico de Goldner de hueso cortical y subcondral de ratas tratadas con vehículo o con esclerostina (750, 1500 y 3000 pg/ml). Las imágenes a la derecha muestran trabecularización del hueso cortical con todas las concentraciones de esclerostina evaluadas. Las imágenes del lado izquierdo muestran abundantes condrocitos hipertrofos en todos los grupos tratados con esclerostina en comparación con el grupo que recibió vehículo.



93

APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA IDENTIFICAR LESIONES GLOMERULARES Y LA RESPUESTA A LOS INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA SEGÚN EL SEXOM. HUESO¹, A. MALLÉN², R. RODRIGUEZ-URQUIA¹, R. ÁLVAREZ³, E. DORCA-DUCH³, E. NAVARRO⁴¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL BELLVITGE (L'HOSPITALET DE LLOBREGAT), ²NEFROLOGÍA. IDIBELL (L'HOSPITALET DE LLOBREGAT), ³ATOLOGÍA. HOSPITAL BELLVITGE (L'HOSPITALET DE LLOBREGAT), ⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA)

Introducción: Las mujeres muestran una progresión más lenta de la enfermedad renal crónica y una mejor respuesta al tratamiento con IECAS que los hombres. La Inteligencia artificial y el uso de algoritmos de aprendizaje profundo se está utilizando en patología para identificar de forma automática patrones de lesiones renales. El objetivo de este estudio es identificar y cuantificar lesiones en el glomérulo según el sexo, utilizando un modelo de segmentación semántica y una arquitectura de red neuronal profunda.

Material y métodos: Se utilizaron 24 ratones (12 machos y 12 hembras) ApoE^{-/-} de 8 semanas alimentados durante 10 semanas con una dieta hipercolesterolemia (1.25% de colesterol y 40% de la energía procedía de los lípidos). Recibieron enalapril (5 mg/kg/day, subcutánea) o PBS como control durante 14 semanas más. A un tercer grupo se le administró angiotensina2 con una bomba osmótica (6 mcg/Kg/min, durante 2 semanas) para identificar las lesiones causadas por la angiotensina2. Los animales se sacrificaron a las 22 semanas. La TA se registró (5 medidas/día) utilizando un esfigmomanómetro de cola (BP-2000, NIBP LE5001, PANLAB) al inicio del tratamiento y al final. Cuantificamos el colesterol, la creatinina y la proteinuria. Los riñones se tiñeron con Tricrómico de masson y se fotografiaron (3d Histech P250 scanner). En cada glomérulo se evaluó la presencia de células espumosas y se caracterizaron las células epiteliales parietales (PECs). Los riñones se tiñeron con F4/80 y anti-NfκB para evaluar la inflamación del riñón. Se cuantificaron la presencia de PECs activadas de acuerdo con la morfología. Se utilizó el software QuPath v 0.4.2 para analizar y cuantificar las lesiones. Las imágenes se entrenaron en la red DeepLabV3Resnet18 utilizando el software DeepMIB2 v 1.302.0.0.

Resultados: Las hembras presentaron unos niveles más elevados de LDL-colesterol mientras que los machos tenían niveles más elevados de creatinina y proteinuria. El enalapril redujo la TA en ambos grupos, pero la proteinuria solo disminuyó de forma significativa en las hembras. Los machos presentaban daños glomerulares más severos, con un aumento de la expansión mesangial, mesangiolisis, presencia de células espumosas y PECs activadas. El enalapril redujo la expansión mesangial, la inflamación glomerular, principalmente en hembras y la hipertrofia de las PECs en los machos.

Conclusiones: El modelo DeepLabV3 y la red neuronal Resnet18 implementados con el software DeepMIB2 permite identificar lesiones glomerulares y cuantificarlas. Los machos presentaban unas lesiones glomerulares más severas, mientras que el enalapril proporcionó protección renal, especialmente en hembras.

Resúmenes

Nefrología básica

94 DESARROLLO DE UNA NANOTERAPIA CON EL INHIBIDOR DE PROTEÍNAS BET, JQ1, PARA BLOQUEAR EL DAÑO RENAL ISQUÉMICO Y REDUCIR SU PROGRESIÓN

ML. SAIZ-ALVAREZ¹, P. DIAZ-BULNES², L. LOZANO-CHAMIZO³, A. BERNARDO-FLOREZ², V. CORTE-IGLESIAS⁴, C. RUIZ-BERNET⁵, M. FILICE⁶, C. LOPEZ-LARREA⁷, B. SUAREZ-ALVAREZ⁸

¹LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS ISPA (OVIEDO, ASTURIAS, ESPAÑA); ²LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS ISPA (OVIEDO, ASTURIAS, ESPAÑA); ³LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS ISPA (ESPAÑA); ⁴ANABIOTECNOLOGÍA PARA CIENCIAS DE LA VIDA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (UCM), (ESPAÑA)

Introducción: El insulto renal isquémico desencadena una cascada de muerte celular, estrés oxidativo e inflamación, exacerbando el daño renal. La familia de proteínas BET, lectores epigenéticos que regulan la transcripción mediante la unión a regiones acetiladas, ha sido implicada en estos procesos de daño, por lo que su modulación farmacológica se plantea como un nuevo abordaje terapéutico en la patología renal. Concretamente, el inhibidor de proteínas BET, JQ1, ha mostrado ser efectivo en diversos modelos experimentales de daño renal. Sin embargo, su uso en humanos está limitado por su alta toxicidad e inestabilidad, por lo que se necesitan nuevas estrategias terapéuticas que solventen estos inconvenientes.

Materiales y métodos: JQ1 fue encapsulado en diferentes tipos de nanopartículas lipídicas (NPs), cuyo efecto se analizó in vitro en la línea epitelial tubular HK2 e in vivo tras la inducción de isquemia renal bilateral (bIRI) de 45 minutos, analizando su efecto a corto (24 h) y largo plazo (21 días). Los estudios de biodistribución se realizaron mediante IVIS, la inflamación y fibrosis mediante técnicas convencionales (W- blot, RT-PCR, IHQ, FC) y los parámetros funcionales (BUN, Crea) con ensayos colorimétricos.

Resultados: Se optimizó la encapsulación de JQ1 en NPs lipídicas mediante su inclusión tanto en el núcleo como en la membrana lipídica y se generaron NPs-JQ1 con un diámetro hidrodinámico promedio de 78nm, las cuales alcanzan de manera efectiva los riñones. Los ensayos in vitro e in-vivo demostraron que las NPs-JQ1 inhiben eficientemente los marcadores inflamatorios (IL6, Csf2, Ccl2, Ccl5) y de daño renal (NGAL), así como la infiltración de monocitos y neutrófilos al parénquima renal tras el daño por isquemia reperfusión, reduciendo la dosis requerida 2.5 veces respecto a la administración libre del fármaco. En consecuencia, se consiguió una mejora de la función renal (menores niveles de BUN y creatinina sérica), no observando estos efectos secundarios. Además, la administración de una única dosis de NPs-JQ1 tras el daño renal es capaz de reducir la transición a ERC, mostrada por una reducción en la expresión de marcadores de fibrosis (-SMA y fibronectina) y de los depósitos de colágeno.

Conclusión: La encapsulación de JQ1 en NPs lipídicas es una estrategia efectiva que permite disminuir la dosis efectiva mínima del fármaco. Debido a su mayor concentración y estabilidad en el riñón, esta innovadora formulación liposomal no solo amplía el potencial terapéutico de JQ1, sino también el de otros inhibidores de proteínas BET, para su traslación a la clínica.

95 VEGFR2 BLOCKADE AS NEW THERAPEUTIC OPPORTUNITY FOR POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

L. NÚÑEZ-GONZÁLEZ¹, L. TEJEDOR-SANTAMARÍA², M. PEREIRA-HERNÁNDEZ³, AM. BARCIA DE LA IGLESIA⁴, A. CORDIDO⁵, A. ORTIZ ARDUÁN⁶, M. RUIZ-ORTEGA⁷, MA. GARCÍA-GONZÁLEZ⁸

¹GENETICS AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY OF KIDNEY DISEASES. HEALTH RESEARCH INSTITUTE OF SANTIAGO DE COMPOSTELA (IDIS) (SANTIAGO DE COMPOSTELA)²; CELLULAR BIOLOGY IN RENAL DISEASES LABORATORY. IIS-FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID (MADRID); ³DEPARTMENT OF NEPHROLOGY AND HYPERTENSION. JIMÉNEZ DÍAZ FOUNDATION (HEALTH RESEARCH INSTITUTE AND AUTONOMOUS UNIVERSITY OF MADRID (MADRID))

Introducción: Polycystic Kidney Disease (PKD) encompasses a group of genetic disorders characterized by the presence of multiple cysts in the renal parenchyma, alongside extrarenal manifestations such as hepatic cysts, termed Polycystic Liver Disease (PLD). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), the dominantly inherited form, arises from mutations in genes PKD1 and PKD2. Despite extensive research efforts, the precise mechanism underlying cystogenesis in PKD remains elusive. This study focuses on investigating the role of NOTCH signaling in ADPKD, given its documented alteration in various progressive kidney diseases. Cystogenesis progression is marked by pronounced inflammation, with epithelial cells, interstitial fibroblasts, and macrophage polarization releasing chemokines, cytokines, and growth factors. GREMLIN has emerged as a key mediator of chronic kidney disease in preclinical studies, with urinary levels proposed as potential biomarkers for renal diseases.

Material and methods: To assess the involvement of the Gremlin-VEGFR2 signaling pathway in cystic disease, we examined the expression of pathway proteins in both human samples and an orthologous murine model of ADPKD. Additionally, we validated the inhibition of VEGFR2 as a potential therapeutic strategy using an orthologous rapid progressive mouse model: B6.Pkd1 cko/cko TamCre.

Results: Our findings revealed upregulation of Gremlin/VEGFR2 pathway proteins in ADPKD, evident through transcriptomic and proteomic overexpression in ADPKD mouse kidney tissues, as well as in urine and cystic fluid from ADPKD patients. Treatment with Semaxinib, a specific VEGFR2 inhibitor, yielded beneficial effects in the short term, including significant improvements in renal function (as measured by BUN levels) and reductions in cystic area.

Conclusion: This study sheds light on the altered role of the Gremlin/VEGFR2 pathway in cystogenesis and cyst growth progression in ADPKD. Moreover, the efficacy of a VEGFR2 inhibitor as demonstrated in a preclinical ADPKD model suggests a promising therapeutic avenue for PKD diseases.

96 TOXINAS URÉMICAS E INFLAMACIÓN: VÍAS METABÓLICAS AFECTADAS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 5

M. PERIS-FERNÁNDEZ¹, M. ROCA-MARUGÁN², J.L. AMENGUAL-ROIG³, A. BALAGUER-TIMOR³, I. VIEJO-BOYANO⁴, A. SOLDEVILA-ORIENT⁵, R. DEVESA-SUCH⁶, P. SÁNCHEZ-PÉREZ⁷, J. HERNÁNDEZ-JARAS⁸

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE (VALENCIA); ²UNIDAD ANALÍTICA. IIS LA FE (VALENCIA); ³PLATAFORMA DE BIG DATA IA Y BIOESTADÍSTICA. IIS LA FE (VALENCIA)

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) representa una amenaza sanitaria global, afectando aproximadamente al 12% de la población. El fenotipo urémico asociado con la ERC se considera un predictor de la alta mortalidad cardiovascular en estos pacientes y la inflamación es un contribuyente esencial al mismo.

Materiales y métodos: Se emplea un diseño observacional y prospectivo para identificar nuevos metabolitos relacionados con la inflamación en 50 pacientes con ERC en estadio 5 no dependientes de diálisis. Se recopilan muestras de sangre antes del inicio de la primera sesión de hemodiálisis.

Se realiza un enfoque metabolómico semidirigido, utilizando cromatografía líquida y espectrometría de masas de alta resolución con una biblioteca interna de compuestos polares. Se emplean análisis univariantes (prueba de Mann-Whitney) y multivariantes (regresión logística con regularización LASSO) para identificar que metabolitos contribuyen mejor a explicar un modelo predictivo de inflamación.

Resultados: El análisis univariante revela un aumento de la adenosina-5'-fosfosulfato (APS) (p 0,0211), la dimetilglicina (p0,0015), el piruvato (p 0,0066) y el ácido 2-cetobutírico (p-valor: 0,0458) que se relaciona significativamente con la inflamación. El ácido cólico (p-valor: 0,01655), el ácido homogentísico (p-valor: 0,0007), el ácido 2-fenilpropiónico (p-valor: 0,0351) y el 3-indoxilsulfato (p-valor: 0,0087) mostraron patrones similares, pero en dirección opuesta. El análisis multivariante reveló asociaciones significativas entre la inflamación y los siguientes metabolitos: la N-butilglicina (OR: 1,87), la dimetilglicina (OR: 1,81), el ácido 2-oxoisopentanoico (OR: 1,70) y el piruvato (OR: 1,71). Por el contrario, el ácido homogentísico (OR: 0,72), el ácido 2-fenilpropiónico (OR: 0,77) y el ácido 2-metilglutárico (OR: 0,78) mostraron un OR<1, sugiriendo una probabilidad disminuida.

Conclusiones: La dimetilglicina puede contribuir al daño vascular, mientras que el metabolismo anormal del piruvato es una característica conocida en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. La N-butilglicina y el ácido 2-oxoisopentanoico se relacionaron con una beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos disfuncionante y una descomposición incompleta de aminoácidos de cadena ramificada que incrementan la posibilidad de inflamación. Por el contrario, el ácido homogentísico y el ácido fenilpropiónico estuvieron correlacionados negativamente. Mientras que el papel antiinflamatorio del ácido homogentísico no está claro, el ácido fenilpropiónico exhibe efectos protectores contra la hepatotoxicidad al reducir la respuesta inmune. Finalmente, el efecto protector del ácido 2-metilglutárico y el ácido cólico puede estar relacionado con el metabolismo de ácidos grasos y la regulación de ácidos biliares. La identificación de estos metabolitos mejora nuestra comprensión de la inflamación asociada a la ERC y señala al metabolismo anormal de la energía como una fuente de inflamación en la ERC.

97 CLORO SÉRICO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD GENERAL EN PACIENTES SOMETIDOS A CATETERISMO CARDIACO

T. MONZON VAZQUEZ¹, F. VALGA AMADO², AY. SANCHEZ SANTANA¹, S. ALADRO³, M. GALVAN⁴, P. PEREZ BORGES⁵

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ²CARDIOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA)

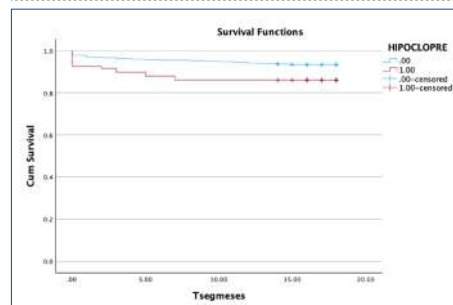
Introducción: El cloro sérico es un marcador emergente de mortalidad en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, sepsis y enfermedad renal crónica. Las causas de este hallazgo aún se desconocen.

Materiales y métodos: Estudio de tipo cohorte retrospectivo. Se analizaron los datos de 558 pacientes que se realizaron cateterismo cardíaco en nuestro centro entre Junio y Octubre de 2022. Se obtuvieron datos basales, analíticos pre y post-procedimiento, así como tratamiento concomitante.

Resultados: La edad media fue de 65.89 años. Las mujeres fueron un 31.2%. Un 40.9% eran diabéticos, 71.9% hipertensos, 21.9% cardiopatía isquémica. El tiempo medio de seguimiento fue de 16 meses. 49 pacientes fallecieron (8.8%). La Creatinina sérica (CrS) pre-procedimiento fue de 1.08 mg/dl (±0.44). Los niveles de cloro sérico fueron significativamente más bajos en los pacientes que fallecieron (99.14 vs 101.5) p=0.004. No se objetivaron estas asociaciones ni con sodio ni potasio séricos. El test de Kaplan-Meier mostró menor supervivencia en los pacientes con niveles de cloro sérico menores a 98 mEq/L (p=0.010, log-rank test (Gráfica 1)).

Conclusiones: Los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco con menores valores de cloro sérico (< 98mEq/L) tuvieron una mayor tasa de mortalidad general.

Figura 1. Supervivencia de acuerdo a niveles de cloro sérico.



98 TUMOR PARDO POR HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO REFRACTARIO

J. MORALES¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL ROOSEVELT (GUATEMALA)

Paciente femenina de 25 años de edad, con antecedente de enfermedad renal crónica en tratamiento de reemplazo renal con Diálisis Peritoneal (DPCA) con 4 recambios de 2.5% desde 5 hace años, además de hipertensión arterial e hiperparatiroidismo secundario en tratamiento extrahospitalario con Cinacalcet 30 mg al día, Carbonato de Sevelamer 800 mg cada 8 horas y Paricalcitol 5 mcg/ml intravenoso 3 veces a la semana.

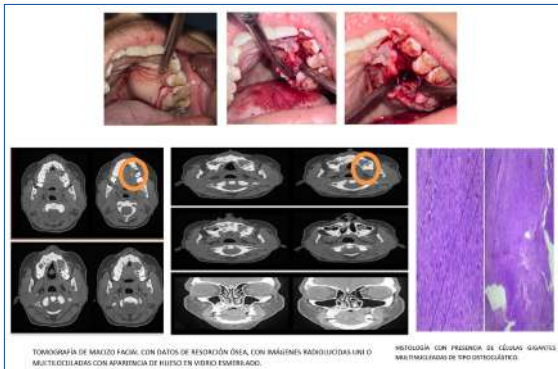
Motivo de consulta: Presencia de masa en paladar de 2 meses de evolución, indolora, con aumento de tamaño que le dificulta la deglución.

Examen físico: Paciente crónicamente enferma, con palidez generalizada, con masa blanda, ovoidal de aproximadamente 3 cms en paladar superior izquierdo.

Laboratorios: WBC: 6.18 HGB: 7.0 g/dl HCT: 19.70 PLT: 232 CREATININA: 9 mg/dl BUN: 56 mg/dl, PTH: 1859 pg/ml, CALCIO: 8.7 mg/dl, FÓSFORO: 6.8 mg/dl Se realiza toma de biopsia donde se evidencia con tinción de hematoxilina y eosina neoplasia benigna constituida por la proliferación de tejido conectivo, fibroso, denso, hiper celular dentro del cual se aprecian numerosas células gigantes multinucleadas, tipo osteoclasto y numerosas trabéculas de hueso residual paralelas; la lesión corresponde a un TUMOR PARDO DEL HIPERPARATIROIDISMO.

Resultados: Se realiza extirpación por parte de cirugía maxilofacial y se remite a paciente con cirugía y endocrinología para realización de Paratiroidectomía por HIPERPARATIROIDISMO REFRACTARIO.

Figura 1.



100 EFECTOS DEL FGF23 EN LA INFLAMACIÓN RENAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE OBESIDAD INDUCIDA POR DIETA: INFLUENCIA DEL SEXO

A. GONZÁLEZ-LUIS¹, A. MARTÍN-OLIVERA¹, J.D. CARLOS-MONZÓN¹, C. MORA-FERNÁNDEZ¹, J.F. NAVARRO-GONZÁLEZ¹, J. DONATE-CORREA¹

¹UNIDAD DE INVESTIGACIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE / ESPAÑA)

Introducción: El incremento de los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) se asocia con un empeoramiento de la función renal, un mayor riesgo de mortalidad y, de forma independiente, con el aumento de marcadores inflamatorios. Por otra parte, la obesidad también se asocia con un daño renal directo a través de alteraciones inflamatorias. La implicación clínica del FGF23 en la inflamación renal en el contexto de obesidad puede ser diferente según el sexo. En este estudio, hemos determinado los efectos de la administración del FGF23 en un modelo experimental de obesidad inducida por dieta que incluyó a ratones de ambos sexos.

Material y métodos: Se emplearon ratones C57BL/6J juveniles machos y hembras, que se dividieron en dos grupos según el tipo de dieta recibida durante 15 semanas: dieta control (n=16) o dieta alta en grasa (n=16). A partir de la semana 14, a la mitad de cada grupo se le administró una dosis intraperitoneal del FGF23 recombinante (70ng/gr), mientras a que la otra mitad (grupo control) recibió un volumen igual de PBS. En la semana 15 se sacrificaron y se analizaron las diferencias en la expresión renal del factor de necrosis tumoral (Tnf), la interleucina 6 (IL6), el factor de crecimiento transformante beta 1 (Tgfb1) y el factor nuclear NF-kappa-B 1 (Nfkb1). Por otra parte, se determinaron las diferencias en los valores de expresión génica y de inmunoreactividad renales para Klotho (Kl).

Resultados: El tratamiento con FGF23 recombinante se asoció con un incremento en la expresión génica renal de las citoquinas Tnf α e IL6, así como de Nfkb1 y Tgfb1, independientemente de la dieta. Sin embargo, estas diferencias únicamente fueron significativas en el caso de las hembras, con incrementos superiores a un 70% para los valores de Tnf e IL6 y a un 100% en el caso de Tgfb1 y Nfkb1 (P<0,01 en todos los casos). Por otra parte, las hembras mostraron niveles significativamente menores de Kl en comparación con los machos, tanto en sus valores de expresión génica como en su inmunoreactividad (P<0,01 para ambos casos).

Conclusiones: Estos datos sugieren la existencia de un efecto diferencial del FGF23 sobre la inflamación renal en función del sexo y que es independiente de la presencia de obesidad. Las diferencias en la expresión renal de Kl en función del sexo podrían jugar un papel importante en estos efectos.

99 REVISIÓN DE MÁS DE 20 AÑOS SOBRE LA RENTABILIDAD DE LA BIOPSIA RENAL EN MAYORES DE 75 AÑOS

M. DA SILVA PITA¹, C. MARTÍNEZ ALDANA¹, A. MARTÍN MÁRQUEZ¹, S. BARRERO MARTÍN¹, M. MORA MORA¹, L. RICO FERNÁNDEZ DE SANTAELLA¹

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

Introducción: El espectro de la enfermedad del parénquima renal en pacientes de edad avanzada es similar al de los pacientes más jóvenes y puede controlarse recibiendo un tratamiento adecuado. Como bien se sabe el estándar de oro para diagnosticar las enfermedades renales es la realización de una biopsia renal y múltiples estudios han demostrado que la realización de ésta en personas mayores es segura y sin un peor rendimiento diagnóstico.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo con recogida de datos clínicos y analíticos en 85 pacientes mayores de (≥ 75 años) a los que se les realizó una biopsia renal percutánea entre los años 2000 hasta la actualidad.

Resultados: Se extrajeron los datos de 85 pacientes, con una edad media de 78 ± 3 años (rango de 75 a 90 años), de los cuales el 65,9% eran hombres y el 34,1% restante mujeres. La mayoría tenía hipertensión arterial 84,7% y el 35,3% diabetes. La creatinina media en el momento de la presentación fue de $4,10 \pm 3,42$ mg/dl, el 70,6% tenía proteinuria significativa (> 1 g/día) y el 64,7% hematuria. La indicación más frecuente de biopsia renal fue el fracaso renal agudo en un 42,4%, seguido del síndrome nefrótico en un 37,6%. De las biopsias renales, el 100% fueron adecuadas. Los diagnósticos histopatológicos más frecuentes fueron la GNRP asociada principalmente a ANCA y la GN membranosa. La tasa de complicaciones mayores debidas a la biopsia renal fue $< 1\%$. El 72,9% recibió tratamiento (CTC, CFM, MMF...), progresando a ERC avanzada en un 47% de los casos, dentro de los cuales un 79% requirió TRS.

Conclusiones: La biopsia renal ha demostrado ser un método eficaz y seguro para evaluar las enfermedades del parénquima renal en pacientes mayores de 75 años. Quizás la observación más importante es que existe un amplio espectro de enfermedad renal en paciente de edad avanzada, y la gran mayoría tienen diagnósticos que podrían afectar las decisiones de tratamiento o el pronóstico. Por lo cual se ha demostrado la utilidad de la realización de una biopsia renal en esta población que tiene a su vez un mayor riesgo de peores resultados.

101 ENFERMEDAD RENAL ATEROEMBOLICA (ERA), FACTORES CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS QUE INFLUYEN EN EL DESENLACE RENAL: DESCRIPCION DE UNA SERIE DE CASOS EN LOS ÚLTIMOS 12 AÑOS

CE. MARTINEZ ALDANA¹, A. MARTÍN MÁRQUEZ¹, MR. DA SILVA PITA¹, C. GALLARDO CHAPARRO¹, S. BARRERO MARTÍN¹, MT. MORA MORA¹

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

Introducción: La enfermedad renal ateroembólica (ERA) ocurre por el desprendimiento de cristales de colesterol desde arterias de gran calibre que embolizan hacia pequeños vasos a nivel renal y extrarrenal. Se puede presentar de forma espontánea, siendo más frecuente secundario a intervencionismo vascular o al uso de anticoagulantes o fibrinolíticos.

Material y métodos: El siguiente es un estudio descriptivo retrospectivo de una serie de 11 casos de ERAE diagnosticados en nuestro hospital entre 2012 y 2024. Los casos fueron diagnosticados clínicamente por el deterioro de la función renal, eosinofilia, afectación cutánea y demostración de cristales de colesterol en el fondo de ojo. En ningún caso se realizó diagnóstico histológico. Evaluamos las siguientes variables: edad, sexo, FRCV, presentación clínica, factores desencadenantes y tratamiento recibido. Los eventos analizados fueron mejora de la función renal, la necesidad de hemodiálisis transitoria o crónica y la muerte.

Resultados: Todos los pacientes eran varones, como FRCV presentaban hipertensión (100%), tabaquismo (100%), dislipemia (100%), diabetes (55%). Al ingreso todos presentaban deterioro agudo de la función renal, eosinofilia (91%) y lesiones cutáneas siendo las más frecuentes, cianosis (63,3%), livedo reticularis (45%) y úlceras (18%). Se encontraron cristales de colesterol en el fondo de ojo en el 45,5%. El 9% de los casos se presentó de forma espontánea. En el 91% se encontró un evento desencadenante, 54,5% después de intervencionismo vascular (36,6% coronariografía, 9% arteriografía, 9% angioplastia) y 36,6% por uso de anticoagulantes. Recibieron tratamiento con estatinas, corticoides y prostaglandinas. El 18% de los pacientes requirió hemodiálisis transitoria y 18% hemodiálisis crónica. 27% de los pacientes presentaron mejora clínica y fallecieron 3/11 pacientes.

Conclusiones: La ERAE sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada debido a su presentación clínica heterogénea asociándose a mal pronóstico y una alta tasa morbi-mortalidad. En la actualidad no se cuenta con un protocolo de actuación específico por lo que se insiste en la prevención y control de los factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 1.

Total pacientes		n(%)
Edad (años)		73 (65-91)
Sexo	Varián	11 (100%)
	Mujer	0
Etiología	Anticoagulación	4 (36,3%)
	coronariografía	4 (36,3%)
	Arteriografía TGA	1 (9,1%)
	Angioplastia RFS	1 (9,1%)
	Intervencionismo	1 (9,1%)
Factores de riesgo Cardiovascular (FRCV)	Hipertensión arterial	11 (100%)
	Dislipemia	11 (100%)
	Tabaquismo	11 (100%)
	Diabetes	6 (55%)
	Insuficiencia cardíaca	6 (54,5%)
Comorbilidades	Cardiopatía isquémica	6 (54,5%)
	Enfermedad renal crónica	10 (91%)
	Cianosis	7 (63,3%)
	Livedo reticularis	5 (45,5%)
Presentación clínica	Acrocianosis	5 (45,5%)
	Úlceras	2 (18%)
	Enfermedad renal crónica	10 (91%)
	Enfermedad renal crónica	2 (18%)
	Troncosclerosis	1 (9,1%)

Tabla 2.

	MEJORA		FALLECIMIENTO		HEMODIÁLISIS TRANSITORIA		HEMODIÁLISIS CRÓNICA		total, n(%)
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
Estatinas	2 (100%)	0	0	2 (100%)	0	2 (100%)	0	2 (100%)	2
Estatinas + Corticoides	1 (25%)	3 (75%)	1 (25%)	3 (75%)	2 (50%)	2 (50%)	0	4 (100%)	4
Estatinas + Corticoides + Prostaglandinas	0	5 (100%)	2 (40%)	3 (60%)	0	5 (100%)	2 (40%)	3 (60%)	5

Resúmenes

Nefrología básica

102 VOCLOSPORINA EN NEFROPATÍA LÚPICA. ADQUIRIENDO EXPERIENCIA Y SABIDURÍA. TRATAMIENTO EN DOS PACIENTES

J. MARTÍN NAVARRO¹, MA. MATÍAS DE LA MANO², AS. PAREJA MARTÍNEZ², F. PROCACCINI¹, L. MEDINA ZAHONERO¹, P. MUÑOZ RAMOS¹, R. BARBA TEBÁ¹, R. ALCÁZAR ARROYO¹, P. DE SEQUERA ORTIZ¹

¹NEFROLOGÍA. HU INFANTA LEONOR (MADRID/ESPAÑA), ²REUMATOLOGÍA. HU INFANTA LEONOR (MADRID/ESPAÑA)

Introducción: VOCLOSPORINA; un nuevo inhibidor de la calcineurina ha sido recientemente aprobado para su uso en nefropatía lúpica (NL), reportamos la evolución en 2 pacientes tras 3 meses de tratamiento.

Materiales y métodos: Caso 1: Mujer de 44 años. Lupus eritematoso sistémico (LES) diagnosticado en 2017, con afectación cutánea, articular, de laboratorio, autoinmunidad, pleuropulmonar y renal (NL clase 3, biopsia en 2021).

Complicaciones del LES: frecuentes brotes articulares y generales, síndrome de hiperactivación macrofágica, serositis lúpica.

Tratamientos previos: azatioprina, belimumab, rituximab, ciclofosfamida, micofenolato mofetil (MMF), triple terapia (TTT: corticoides, MMF, tacrolimus), inmunoglobulinas, anifrolumab. Tratamiento actual: renalmente activo: espironolactona, empaglifozina, hidroxycloquina, prednisona 10 mg/día, anakinra 100 mg/d SC, ácido micofenólico 180 mg/d (por intolerancia digestiva). Voclosporina 7,9 mg a dosis plena: 3-0-3.

Resultados: Mantenimiento de filtrado glomerular (FG), estabilidad iónica, estabilidad perfil lipídico, descenso de proteinuria un 75%.

Singularidad del caso: la paciente no seguía tratamiento con dosis plenas de micofenólico/MMF por intolerancia digestiva, lo que abre la posibilidad de que la eficacia de voclosporina se mantenga a pesar de no administrarse junto con micofenólico/MMF a dosis plenas.

Caso 2: Mujer de 36 años afecta de LES (2014) con afectación cutánea, articular, hematológica, de laboratorio, autoinmunidad, pleuropulmonar, pericárdico y renal (NL, 1ª biopsia en 2019: clase V, 2ª biopsia 2023: clase 3+5).

Complicaciones del LES: frecuentes brotes articulares y generales, síndrome de hiperactivación macrofágica, serositis lúpica.

Tratamientos previos: azatioprina, MMF a dosis plena (3 gr/d), ciclofosfamida, ciclosporina A, TTT, rituximab, belimumab, inmunoglobulinas IV, anifrolumab.

Tratamiento actual: renalmente activo: espironolactona, candesartan, furosemida, prednisona 7,5mg/d, hidroxycloquina, anifrolumab, MMF, voclosporina 7,9mg: 1-0-1 con dosis crecientes quincenales hasta dosis plena.

Resultados: Descenso del 25% de la proteinuria con descenso del 20% del FG. Hipertensión arterial (HTA) grado 1. Acidosis metabólica moderada (mala adherencia al tratamiento oral).

Singularidad del caso: Paciente con múltiples complicaciones infecciosas graves. Pauta de tratamiento realizada, distinta a ficha técnica, con aumento progresivo de dosis según tolerancia. Buenos resultados desde el punto de vista infeccioso, modesta mejoría de la proteinuria a corto plazo con dosis subóptimas.

Conclusión: En una primera estimación, voclosporina resulta útil para conseguir un rápido y significativo descenso de la proteinuria con buena tolerancia y aceptable seguridad infecciosa y general.

103 CAPACIDAD INDUCTORA DE BICARBONATURIA DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1

MA. CORTIÑAS ARANZABAL¹, A. DE SANTOS WILHELM¹, MA. CABRERA CÁRDENAS¹, L. MARISCAL DE GANTE SÁNCHEZ¹, R. SALANOVA VILLANUEVA¹, V. PARAÍSO CUEVAS², MA. BAJO RUBIO¹, B. QUIROGA GILI¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA (MADRID ESPAÑA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL HENARES (MADRID ESPAÑA)

Introducción: La implantación de nuevos fármacos antidiabéticos con efectos beneficiosos cardiorrenales ha generado hipótesis sobre el mecanismo de acción de los mismos. Los agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) actúan sobre el túbulo proximal (canal NHE3). Hasta la fecha el impacto del bloqueo de dicho transportador no ha sido evaluado. El objetivo del presente estudio es determinar el impacto de los arGLP1 en la posible inducción de bicarbonaturia.

Métodos: Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo y pareado que incluyó a pacientes con enfermedad renal y diabéticos, a los que se le administró arGLP-1. Antes de iniciar el tratamiento y en la revisión posterior se recogieron variables epidemiológicas, comorbilidades, función renal y equilibrio ácido base, analizando el efecto de los arGLP-1 sobre la acidosis metabólica y pH urinario.

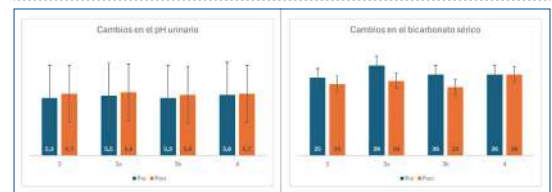
Resultados: Se incluyó a 31 pacientes (74% varones, edad media 67) que habían recibido arGLP-1 (32% liraglutide, 16% dulaglutide, 52% semaglutide). La distribución por estadios fue: ERC2 23%, ERC3a 23%, ERC3b 35% y ERC4 19%.

Uso concomitante con BSRAA en 30 pacientes (97%), metformina (58%), iSGLT2 (32%), bicarbonato (6%).

Tras el inicio del tratamiento, se evidenciaron cambios significativos en el bicarbonato sérico (26±4 vs 24±4, p=0,032) y en el pH urinario (5,4±0,4 vs 5,7±0,5, p=0,021) sin cambios en la creatinina sérica (p=0,354). El análisis estratificado por estadios demostró que los pacientes con más alteración del equilibrio ácido base fueron los que tenían función renal más preservada (estadios 2 y 3a) (figura 1). En cuanto al tipo de arGLP-1, dulaglutide fue el que más se asoció a variaciones del pH urinario (p=0,056). No se evidenció necesidad de inicio de bicarbonato ni aumento de dosis del mismo en los que los pacientes que lo recibían.

Conclusiones: El uso de arGLP-1 podría asociarse a una ligera pérdida de bicarbonato urinario con la consecuente inducción de acidosis metabólica.

Figura 1.



104 CRECIMIENTO DE LA BIOPSIA RENAL EN 15 AÑOS. POTENCIANDO EL INTERVENCIÓNISMO EN NEFROLOGÍA

VR. MERCADO VALDIVIA¹, G. LEDESMA SANCHEZ¹, GA. CARREÑO CORNEJO¹, A. GALLEGOS VILLALOBOS¹, YM. AMEZQUITA ORJUELA¹, R. DIAZ MANCERO¹, S. CALDES RUISANCHEZ¹, Y. HERNANDEZ HERNANDEZ¹, MC. HEVIA OJANGUREN¹, A. CIRUGEDA GARCIA¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA SOFÍA (MADRID/ESPAÑA)

Introducción: La biopsia renal percutánea es la técnica gold standard para el diagnóstico etiológico de la patología renal, permitiendo en la mayoría de los casos establecer el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Objetivos: Analizar la evolución en la realización de biopsia renal en nuestro centro desde su apertura en 2008.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de las biopsias renales percutáneas guiadas por ecografía entre los años 2008 a 2023. Se incluyen 402 pacientes, identificándose datos demográficos, hallazgos histológicos, diagnóstico anatomopatológico, correlación diagnóstica y complicaciones asociadas a la técnica. Para el análisis estadístico de los datos se emplearon medias, proporciones y correlación de Pearson.

Resultados: En 15 años hemos realizado 402 biopsias renales, todas ecoguiadas. De las cuales 390 fueron de riñones nativos y 12 de injertos renales. El 63% (n:252) fueron hombres, con edad media de 55.5 ± 17.9 años. El crecimiento ha sido exponencial. En 2008 12 biopsias y en el 2023 un total de 55.

El 93% (n:375) de los procedimientos fueron una primera biopsia, el 6% (n:25) una segunda y sólo en 2 pacientes se realizó la tercera biopsia.

El número promedio de cilindros obtenidos es de 2.5 por procedimiento con una mediana de 17.7 glomérulos viables (0-74) para su análisis.

En relación a las características histológicas, se ha encontrado un grado de glomeruloesclerosis de hasta el 25% de los glomérulos valorados. Más de un 36% de las biopsias tienen un grado de afectación tubulointersticial moderada definida por fibrosis en más del 25% de la muestra.

En cuanto a la afectación vascular, el 55% tiene un grado moderado-severo.

Las principales patologías diagnosticadas fueron nefropatía mesangial IgA (13%), nefropatía diabética (12%), nefropatía membranosa (10%), nefropatía lúpica (9%), nefritis tubulointersticial aguda (7%), cambios mínimos (6%), vasculitis ANCA (6%) y nefroangiosclerosis (6%). La amiloidosis representa un 2% de nuestra muestra y sólo un 1% las gammopatías monoclonales. Se identificaron complicaciones menores como hematomas perirrenales menores a 1 cm no amenizantes en un 8% (n: 33) y sólo el 1% (n:5) tuvo complicaciones más graves como pseudoaneurismas en los vasos musculares o hemoperitoneo con necesidad de transfusiones y procedimientos endovasculares sin llegar ninguno a nefrectomía.

La correlación entre la sospecha clínica y el diagnóstico anatomopatológico fue de un 69%.

Conclusiones: En nuestra experiencia, esta técnica diagnóstica ha ido creciendo a lo largo de los años formando parte habitual de nuestra actividad asistencial.

Como en la mayoría de las series, la nefropatía más diagnosticada fue la mesangial Ig A seguida de la nefropatía diabética.

Existen una alta correlación entre la sospecha clínica y el diagnóstico anatomopatológico y el número de complicaciones es mínimo.

105 BIOPSIA TRANSYUGULAR: PERMITIENDO FILIAR A PACIENTES DE ALTO RIESGO

C. MOVILLA ECHEVERRÍ¹, A. TEMPRADO COLLADO¹, MC. ALARCÓN GARCELÁN¹, MA. PEREZ VALDIVIA¹, M. NARANJO ARELLANO¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO (SEVILLA/ESPAÑA)

Introducción: La biopsia renal es el gold standard para el diagnóstico a la hora de filiar la enfermedad renal, la cual puede ser por abordaje percutáneo ecoguiado o transyugular, siendo este último una alternativa en pacientes con riesgo de complicaciones (obesidad mórbida, riñón único, alto riesgo de sangrado, entre otros). El objetivo de este estudio es describir la experiencia en nuestro centro con respecto a biopsias transyugulares.

Materiales y métodos: Estudio unicéntrico descriptivo retrospectivo en pacientes biopsiados renales mediante abordaje transyugular durante el periodo de 2017-2022. Se recogieron variables clínicas, histológicas, creatinina al momento de la biopsia, hemoglobina y coagulación previa, media de punciones y complicaciones mayores derivadas de la técnica.

Resultados: Se realizaron 50 biopsias transyugulares en este periodo de tiempo. 64% fueron varones con una edad mediana de 57 años (IQ 52-68) con hemoglobina mediana de 10,3g/dL (IQ 9,6-11), plaquetas mediana 108.000 (IQ 87000 - 201.000) y creatinina mediana de 2,9mg/dL (IQ 1.6-3.3) al momento de la biopsia. Las indicaciones principales de BXTY fueron hepatopatía (34%), plaquetopenia (30%), obesidad (24%), riñón único (8%) y otros (4%). La media de punción fue de 5,72 (DS ± 1,6) por paciente con la obtención de una media de 15,7 glomérulos (±12,4). En el caso de la rentabilidad, 64% fueron adecuadas, 28% marginales y 8% inadecuadas. El 72% fueron concordantes con la sospecha diagnóstica. El diagnóstico histológico más frecuente fue la nefropatía IgA (18,5%), seguido de GMSR (18,5%), nefropatía diabética (15,8%), NTA (15,8%), glomeruloesclerosis focal y segmentaria (7,9%), glomerulonefritis membranoproliferativa (5,2%), entre otros. 9 casos presentaron complicaciones (18%): 1 hematoma con manejo conservador, 4 hematomas que precisaron transfusión, 3 hematomas que precisaron embolización y 1 exitus no asociado al procedimiento.

Conclusiones: En nuestro estudio, la biopsia transyugular fue rentable en 64% de los pacientes biopsiados, pudiendo filiar la etiología de la enfermedad renal en dos tercios de los pacientes que no tendrían posibilidad de ser biopsiados por el abordaje percutáneo. Encontramos mayor número de complicaciones en la BXTY con respecto a la percutánea, posiblemente por la mayor morbilidad y gran número de pases en pacientes con BXTY. Se podría recomendar proponer el abordaje percutáneo para monorrenos, reducir el número de pases a 5 y evitar en lo posible la biopsia transyugular de riñón izquierdo. Hacen falta estudios para identificar correctamente el perfil de pacientes que más se beneficia de este abordaje.

106 BIOMARCADORES DE FIBROSIS EN UN MODELO EXPERIMENTAL

MC. RUIZ FUENTES¹, F. O'VALLE RIVASSA², S. MONTORO MOLINA³, N. RISQUEZ CHICA⁴, A. OSUNA ORTEGA⁵, R. WANG FOUNTSNTEN⁶

- ¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA. IBS GRANADA. RICORS2040 (GRANADA/ESPAÑA). ²DEPARTAMENTO ANATOMÍA PATOLÓGICA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. RICORS2040 (GRANADA/ESPAÑA). ³DEPARTAMENTO FISIOLÓGICA. UNIVERSIDAD JAÉN (JAÉN/ESPAÑA). ⁴DEPARTAMENTO FISIOLÓGICA. UNIVERSIDAD JAÉN (JAÉN/ESPAÑA). ⁵INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA. IBS GGRANADA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA. IBS GRANADA. RICORS2040 (GRANADA/ESPAÑA). ⁶DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGICA. UNIVERSIDAD JAÉN. RICORS2040 (JAÉN/ESPAÑA)

Introducción: La fibrosis tubulointersticial renal se caracteriza por una acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular. Es la vía común final de prácticamente cualquier lesión renal. La dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) es una enzima que participa en la proteólisis de la matriz extracelular. La hidroxiprolina es un iminoácido en relación al metabolismo del colágeno, componente fundamental de fibrosis.

Hipótesis: El objetivo de este estudio es investigar si la DPP4 y hidroxiprolina (Hyp) en riñón, plasma, orina y fracción microvesicular en un modelo animal de fibrosis renal.

Métodos: Se trataron 10 ratas Wistar macho con cisplatino 2 mg/kg sc, una vez a la semana durante 5 semanas. El grupo de control (n=10) recibió la misma cantidad de suero salino. Semanalmente se midieron variables metabólicas para valorar los posibles efectos agudos de toxicidad del cisplatino. Al final del estudio, se midieron, en orina: creatinina urinaria, proteinuria, actividad de N-acetil-D-glucosaminidasa (NAG) y excreción de DPP4 e Hyp en orina completa, micovesículas y exosomas. En sangre: creatinina y concentración de DPP4. En riñón, medimos el grado de fibrosis con tinción con rojo Sirio, el contenido de Hyp y la expresión tisular de DPP4. Análisis estadístico STATA vs 16.

Resultados: El porcentaje de fibrosis intersticial renal y el contenido total de hidroxiprolina (ng/g de riñón) aumentó significativamente (p<0,001) en las ratas tratadas. El cisplatino provocó un aumento significativo (p<0,001) de creatinina sérica (SCr) y una disminución significativa (p<0,01) en el aclaramiento de creatinina (ml/min/g de riñón) versus grupo control. La concentración sérica de DPP4 fue similar en ambos grupos de animales. En tejido renal, la expresión de DPP4 disminuyó (p<0,05) en el grupo tratado. En la orina, la excreción de DPP4 y la actividad de NAG aumentaron en las ratas tratadas con cisplatino, pero la proteinuria permaneció sin cambios. La excreción de DPP4 y Hyp aumentó en la orina completa, micovesículas y exosomas en las ratas tratadas.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran la utilidad de Hyp y DPP4 en microvesículas y exosomas urinarias como posible fuente de biomarcadores de fibrosis tubulointersticial renal, en casos donde la biopsia renal está contraindicada. Estos biomarcadores pueden ser útiles, también, para el cribado de alteraciones tubulointersticiales en población sana o para estudiar la toxicidad renal en ensayos farmacológicos.

107 EVOLUCIÓN DE BIOPSIA RENAL DE RADIOLOGO INTERVENCIONISTA A NEFROLOGO INTERVENCIONISTA

A. CABEZAS MARTÍN-CARO¹, I. MARTÍNEZ SANTAMARÍA¹, D. RODRÍGUEZ SANTARELLI¹, V. ANDRONIC¹, M. DÍAZ CUEVAS¹, A. VALERO ANTÓN¹, E. COTILLA DE LA ROSA¹¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL VINALOPÓ (ELCHE/ESPAÑA)

Introducción: La biopsia renal es la herramienta más importante que guía a un nefrólogo en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal. En los últimos años se ha introducido la valoración integral con realización de biopsia renal por nefrólogo intervencionista. El objetivo de nuestro estudio fue comparar las indicaciones y las tasas de complicaciones entre las biopsias renales realizadas por radiología intervencionista (R.I) versus nefrología intervencionista (N.I).

Métodos: Realizamos un análisis retrospectivo de nuestro centro un total de todas las biopsias renales en periodo 2021-2024, se valoraron los periodos 2021-2022 únicamente realizadas por R.I y 2023-2024 realizadas por N.I.

Todas las biopsias se realizaron mediante ecografía en tiempo real con el mismo protocolo de premedicación y actuación. Todos los cilindros fueron de calibre de 16G. Los pacientes se realizaba estudio analítico y ecográfico. Se registraron las características basales, indicación de biopsia, número de glomérulos y las tasas de complicaciones.

Se utilizó T de Student para comparar las diferencias en características basales, indicación de biopsia y adecuación de la biopsia (número de glomérulos por procedimiento de biopsia) entre los grupos.

Se utilizó U de Mann-Whitney para comparar las tasas de complicaciones (Sin complicaciones, dolor y/o hematoma menor 1cm, hematoma mayor 1 cms y/o necesidad de transfusión de sangre, y mortalidad) entre estos dos grupos, controlando las covariables de interés demostrando diferencias en el grupo de Nefrología Intervencionista.

Resultados: En el periodo de estudio se realizaron 90 biopsias renales de riñón nativo, de las cuales 39 fueron realizadas por RI y 51 por nefrólogo. No hubo mayor número de glomérulos obtenidos RI (media = 22,82 Desviación st =14,367) en comparación con N.I (media = 19,37, desv. estándar = 11.8). La complicación más frecuente identificada fue dolor y/o hematoma menor 1 cms de diámetro. Si existieron diferencias significativas en la probabilidad de complicaciones entre los grupos a favor de N.I. (ODR=0.64 p = 0,04). No se identificó por regresión lineal.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que no existe una diferencia significativa en la adecuación aunque sí en cuanto las tasas de complicaciones entre las biopsias de riñón realizadas por IR o nefrología.

Esta conclusión puede indicar que las biopsias de riñón pueden realizarse de forma segura con resultados adecuados por el grupo de nefrología.

108 EVALUACIÓN DEL MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO DE LA HIPONATREMIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO: ¿LO ESTAMOS HACIENDO BIEN?

S. ALDANA BARCELÓ¹, M. SORIANO GUILLÉN¹, M. MALDONADO MARTÍN¹, I. VÁZQUEZ RASO¹, J. AZORES MORENO¹, G. FERNÁNDEZ JUÁREZ², C. VEGA CABRERA¹, B. RIVAS BECERRA¹¹NEFROLOGÍA. H. UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID/ESPAÑA)

Introducción: La hiponatremia es una patología muy prevalente entre los pacientes hospitalizados que condiciona mayor mortalidad, estancias hospitalarias más prolongadas y mayores costes sanitarios. Al aparecer en el seno de múltiples patologías, hay un gran número de especialistas implicados en su identificación y manejo.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal que analiza 90 episodios de pacientes hospitalizados entre enero de 2021 y noviembre de 2022 en el Hospital Universitario La Paz, para los cuales se solicitó valoración por Nefrología para estudio de hiponatremia en algún momento de su evolución.

Se han recogido variables acerca del diagnóstico de la hiponatremia (osmolalidad sérica y urinaria, iones urinarios, volemia, fármacos...) y de su manejo en el momento de su aparición, durante el seguimiento por Nefrología y de su evolución al año.

Resultados: En nuestra muestra, el 55.6% eran hombres y la edad media fue de 71.33 años. El 50% tomaba uno o más fármacos predisponentes a hiponatremia y otro 50% tenía antecedentes oncológicos recientes.

El 54.4% de los pacientes presentaban hiponatremia a su llegada a Urgencias, siendo el sodio (Na) medio de 126.22 mmol/L. Tan sólo un 33.7% tenían solicitado tanto osmolalidad plasmática como iones y osmolalidad urinaria al debut, siendo este porcentaje más elevado en el grupo de pacientes con Na<120 mmol/L (80%). En un 61% se inició tratamiento inmediatamente, el más habitual el suero salino 0.9% (37.8%). En el grupo con Na<120 mmol/L, en un 30% no se administró ningún tratamiento para su corrección. La mayoría de los pacientes (81%) tenían un control de Na a las 24h de su aparición.

El tiempo de espera medio de interconsulta a Nefrología fue de 7.64 días (mediana 3 días), con un Na medio de 125.58 mmol/L. Hemos encontrado una correlación positiva moderada/fuerte entre tiempo hasta interconsultarnos y tiempo hasta normonatremia. El diagnóstico más frecuente fue SIADH (40%), seguido de hipovolémica/secundaria a diuréticos (33.3%).

De los pacientes que no alcanzaron normonatremia al alta (31% del total), el 46.4% fallecieron en el primer año de seguimiento, sin encontrar una asociación estadísticamente significativa entre corrección de sodio y mortalidad en el primer año.

Conclusiones: Realizar un adecuado diagnóstico etiológico de la hiponatremia es fundamental para la optimización del tratamiento, que influirá en la evolución y estancia hospitalaria del paciente. La evaluación de la hiponatremia por el servicio de Nefrología, en nuestro caso, influye de manera positiva a la hora de alcanzar la normonatremia de forma precoz.

109 LA IMPORTANCIA DE LAS CONSULTAS MONOGRÁFICAS EN EL TRATAMIENTO DE VASCULITIS ANCA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

AA. ASTROÑA ROJAS¹, E. PASCUAL PAJARES¹, D. REGIDOR RODRÍGUEZ¹, D. CARRO HERRERO¹, C. HERRAIZ CORREDOR¹, M. ROMERO MOLINA¹, M. IBÁÑEZ CEREZO¹, NL. ÁVILA MOLINA¹, M. PADRÓN ROMERO¹, FJ. AHUJADO HORMIGOS¹¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TOLEDO (TOLEDO)

Introducción: El tratamiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (VAA) en su continua revisión y actualización en guías KDIGO ponen de manifiesto la necesidad de creación de unidades monográficas glomerulares (UMG) que consigan la optimización terapéutica. Revisamos aspectos clínicos/terapéuticos tras la creación de UMG en un hospital de tercer nivel.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de VAA diagnosticadas por biopsia renal (2008 al 2023). Análisis de las variables clínicas al debut de la enfermedad, tratamientos instaurados en la inducción y mantenimiento según guías KDIGO. Evaluamos diferencias terapéuticas e ingresos al debut de la enfermedad antes y después de la creación de UMG con acceso a hospital de día. Utilizamos Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para análisis.

Resultados: Incluidos 49 pacientes con VAA. Mediana de edad 58 años al diagnóstico. 29 (40.8%) mujeres. El 73.5% presentaron rápido deterioro de la función renal. Del total, 35 (71%) debutaron antes de la creación de UMG y 14 (28.6%) después. Analizamos terapias entre en ambos periodos (tabla).

En el 100% de los pacientes tratados tras creación de UMG se realizó tratamiento según guías KDIGO. De ellos el 85.7% presentaron fracaso renal agudo al diagnóstico frente al 94.2% del grupo previo al UMG. El 80% de los pacientes diagnosticados antes de UMG precisaron ingreso al debut, frente a solo el 64.28% de ingresados tras la creación de UMG (p=0.24). El 35.72% de la UMG no ingresados al debut, recibieron seguimiento y tratamiento inmunosupresor ambulatorio en hospital de día sin precisar ingresos posteriores.

Conclusiones:

- Las UMG contribuye a una uniformidad terapéutica en VAA fundamentada en KDIGO.
- Evidenciamos prevalencia significativa del Rituximab en inducción y mantenimiento tras creación de UMG. En mantenimiento disminuyó significativamente el uso de Azatioprina.
- La existencia de UMG ha permitido en 35.72% de VAA manejo ambulatorio sin ingresos contribuyendo al control coste-efectividad.

Tabla 1.			
	PREVIO A UMG n=35	DESPUÉS DE UMG n=14	p
IS INDUCCIÓN			
Ciclofosfamida	25 (71.4%)	5 (38.4%)	0.036
Rituximab	8 (22.8%)	7 (50%)	ns
Micofenolato	6 (17.4%)	0	ns
IS MANTENIMIENTO			
Imurel	23 (65.71%)	3 (21.4%)	0.005
Rituximab	14 (40%)	10 (71.4%)	0.047
INGRESO / SEVERIDAD			
Ingreso al diagnóstico	28 (80%)	9 (64.3%)	ns

Resúmenes

Nefrología básica

110 ABORDAJE PROTEÓMICO DEL EFECTO DE LA IL-17A EN LA ACTIVACIÓN DE LA SENESENCIA EN CÉLULAS TUBULARES EPITELIALES

L. TEJEDOR SANTAMARÍA¹, R. HERZOG², J. SÁNCHEZ³, F. MILHANO SANTOS¹, A. BATTAGLIA¹, V. MARCHANT¹, S. RAYEGO-MATEOS¹, K. KRATOCHWILL¹, M. RUIZ-ORTEGA¹

¹INVESTIGACIÓN. CELLULAR BIOLOGY IN RENAL DISEASES LABORATORY, IIS FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ/ UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (MADRID, ESPAÑA); ²INVESTIGACIÓN. CHRISTIAN DOPPLER LABORATORY FOR MOLECULAR STRESS RESEARCH (WIEN, AUSTRIA); ³INVESTIGACIÓN. CELLULAR BIOLOGY IN RENAL DISEASES LABORATORY, IIS FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ/UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (WIEN, AUSTRIA)

Introducción: La principal consecuencia de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un envejecimiento acelerado con muerte prematura. Estudios preclínicos han propuesto que la activación de la senescencia celular contribuir a la progresión del daño, la inflamación crónica y la fibrosis renal. La interleuquina 17-A (IL-17A) se ha descrito como un mediador proinflamatorio implicado en ERC, incluida la nefropatía diabética, pero su rol en la senescencia celular no se ha investigado. Nuestro objetivo es determinar si IL-17A induce senescencia en las células de túbulo-epiteliales (TECs) e identificar los mecanismos implicados mediante un abordaje proteómico.

Metodología: Cultivos primarios de TECs murinas fueron tratadas con IL-17A (100 ng/mL) vs 10 µM etopósido (inductor de senescencia). El lisado celular y el secretoma se digieren, se marcan con Tandem Mass Tag Labeling (TMT) y se analizaron mediante espectrometría de masas (LC-MS/MS).

Resultados: La estimulación con IL-17A en TECs induce senescencia celular (aumentó la actividad de SA-β-galactosidasa). El análisis proteómico del secretoma senescente inducido por IL-17A mostró 284 proteínas diferencialmente expresadas (77 incrementadas y 29 disminuidas), mientras que el etopósido no indujo cambios significativos. El análisis funcional sugiere que las proteínas disminuidas están asociadas al procesamiento del ARNm y las incrementadas con el transporte endosomal, ruta de pentosa-fosfato y división celular. El análisis proteómico celular identificó 907 proteínas con expresión diferencial, 683 incrementadas y 224 disminuidas en respuesta a IL-17A. El análisis funcional indica cambios a nivel mitocondrial (metabolismo, homeostasis y fosforilación oxidativa), aumento de la glicólisis y del metabolismo del piruvato y del ciclo del ácido cítrico. Se identificó una disminución en proteínas ribosómicas citoplasmáticas y asociadas al ciclo celular. El tratamiento con etopósido indujo cambios en los niveles de 94 proteínas, 77 aumentadas y 17 disminuidas. El análisis funcional reveló activación de procesos asociados con la senescencia celular, como estrés oxidativo (activación de Nfe212) o respuesta al daño del ADN (reparación y SUMOilación de proteínas), y un aumento en el metabolismo de fármacos (citocromo P450). Ambos tratamientos aumentan el metabolismo de ácidos grasos (β-oxidación). Sin embargo, el metabolismo lipídico se asoció peroxisomas en el caso del tratamiento con etopósido, mientras que la IL-17A se relaciona con β-oxidación mitocondrial.

Conclusión: La IL-17A induce senescencia en TECs asociada a cambios en estrés oxidativo, DDR y metabolismo mitocondrial, presentando mecanismos moleculares diferentes a un inductor clásico de senescencia. Estos resultados contribuye a la comprensión de los mecanismos subyacentes al daño renal.

111 PRONÓSTICO DE LAS HIPERTENSIÓNES ATENDIDAS EN URGENCIAS SEGÚN EL MANEJO DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

B.C. GRANDA MORÁN¹, G. LEDESMA SÁNCHEZ², R. DÍAZ MANCEBO³, V.R. MERCADO VALDIVIA⁴, A. GALLEGOS VILLALOBOS⁵, G. CARREÑO CORNEJO⁶, Y. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ⁷, Y. AMEZQUITA ORJUELA⁸, S. CALDES RUISÁNCHEZ⁹, A. CIRUGEDA GARCÍA¹⁰

¹FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID (MADRID); ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL INFANTA SOFÍA (SAN SEBASTIÁN DE LOS REYES (MADRID)); ³NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA SOFÍA (SAN SEBASTIÁN DE LOS REYES (MADRID)); ⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA SOFÍA (SAN SEBASTIÁN DE LOS REYES (MADRID))

Introducción: La hipertensión es una urgencia médica por el riesgo de arritmias graves. Es importante conocer el tratamiento de la hipertensión aguda, pero también el tratamiento de mantenimiento para evitar recurrencias. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) aumentan el riesgo de hipertensión, pero a largo plazo, mejoran el pronóstico de patologías como la insuficiencia cardíaca (ICC) con fracción de eyección reducida o la enfermedad renal crónica (ERC).

Material y métodos: Estudio de cohortes observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico. Se incluyen a los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias en 2019 con hipertensión > o igual a 5.5 mmol/L. Análisis comparativo mediante la prueba chi cuadrado.

Resultados: Se incluyeron 124 pacientes con una edad media de 81 ± 10.9 años. Entre las comorbilidades destacan: hipertensión arterial (n=109, 89%), diabetes mellitus (n=71, 58%), ERC (n=57, 46%) e ICC (n=35, 29%). 96 pacientes (75.6%) tenían un ISRAA. Entre ellos, 59 (61.5%) mantuvieron la misma dosis del ISRAA al alta (grupo A) y en 37 (38.5%) se redujo la dosis o retiró el ISRAA al alta (grupo B). 20 pacientes (33.9%) fallecieron al año en el grupo A y 15 (40.5%) en el grupo B, diferencia no estadísticamente significativa (p=0.51). De los 38 pacientes del grupo A vivos sin pérdida de seguimiento al año, 36 (94.7%) continuaban con un ISRAA y 2 (5.3%) no lo tenían, mientras que de los 22 pacientes del grupo B, a 12 (54.5%) se les reintrodujo/subió el ISRAA y 10 seguían sin el fármaco (45.5%). El filtrado glomerular al año fue mayor en el grupo A (49.1 mL/min/m² vs. 42.3 mL/min/m²), al igual que los niveles de potasio sérico (4.77 mmol/L vs. 4.52 mmol/L), diferencias no estadísticamente significativas (p=0.249 y p=0.105, respectivamente). De los pacientes sin ISRAA al año, el 100% tenían un K < 5.5 mmol/L, y de aquellos con ISRAA, 6 (12.5%) tenían un K > o igual a 5.5 mmol/L y 42 (87.5%) < 5.5 mmol/L.

Conclusión: Los ISRAA se encuentran en un alto porcentaje de pacientes que desarrollan hipertensión. Tras un episodio agudo de hipertensión, reducir la dosis o retirar los ISRAA es una práctica frecuente para prevenir recurrencias. En muchos casos no se valora posteriormente reintroducir el fármaco, lo que podría privar a algunos pacientes de su beneficio pronóstico cardiovascular y renal. De ahí la importancia de intentar mantenerlos a largo plazo a la máxima dosis tolerada, y manejar la hipertensión crónica mediante otras medidas, como los que-lantes orales.

112 MODULANDO LA FERROPTOSIS EN EL DAÑO RENAL AGUDO A TRAVÉS DE LOS METABOLITOS DERIVADOS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

V. CORTE-IGLESIAS¹, M.L. SAIZ-ALVAREZ², P. DÍZ-BULNES³, A. BERNARDO-FLOREZ⁴, C. RUIZ-BERNET⁵, J. MARTINEZ-BORRA⁶, C. DIAZ-CORTE⁷, C. LOPEZ-LARREA⁸, B. SUAREZ-ALVAREZ⁹

¹LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS ISPA (OVIEDO, ASTURIAS, ESPAÑA); ²LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS ISPA (OVIEDO, ASTURIAS, ESPAÑA); ³LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS ISPA (ESPAÑA); ⁴LAB DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS ISPA (ESPAÑA); ⁵LAB DE INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL/SERVICIO DE NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS ISPA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO, ASTURIAS, ESPAÑA)

Introducción: La ferroptosis, es una forma de muerte celular no apoptótica inducida por la acumulación de hierro, que conlleva a la peroxidación lipídica y a la pérdida de integridad de la membrana celular. En el daño renal agudo, la activación de la ferroptosis conlleva la muerte de las células tubulares proximales, produciendo una reparación maladaptativa y la progresión de la enfermedad hacia un daño crónico irreversible. Preservar los mecanismos de defensa celular antioxidantes y regular el acumulo intracelular del hierro, es clave para prevenir la formación de lípidos peroxidados y la muerte celular por ferroptosis. En este trabajo, analizamos el potencial antioxidante de unos metabolitos derivados de la microbiota intestinal, los ácidos grasos de cadena corta, en la regulación de los mecanismos implicados en la ferroptosis y en consecuencia en el daño renal agudo.

Material y métodos: En modelos in-vitro (línea celular de epitelio tubular renal, HK2) e in-vivo (daño renal agudo inducido por ácido fólico), se evaluó el efecto del tratamiento o administración de los metabolitos propionato y butirato (P/B) en las rutas moleculares que desencadenan la ferroptosis, mediante técnicas convencionales.

Resultados: El tratamiento de células HK2 con P/B disminuye la muerte celular (producción de LDH) y la peroxidación lipídica (sonda fluorescente BODIPY) en condiciones de activación de la ferroptosis con RSL3. Además, su administración in vivo disminuye los niveles del producto de la oxidación lipídica, malondialdehído (MDA) en los riñones de los ratones tratados. Este efecto de P/B en la muerte celular por ferroptosis está mediado por la modulación del gen antioxidante GPX3, y del transportador de hierro, ferroportin (FPN1), a través de un mecanismo indirecto mediado por el receptor de la vitamina D, VDR. Además, de forma independiente a VDR, P/B reducen la expresión de KEAP-1, favoreciendo la traslocación nuclear de NRF2 y con ello la sobreexpresión de GPX4, uno de los principales reguladores de la ferroptosis.

Conclusión: La administración directa de P/B, de forma independiente a la microbiota intestinal, modula la expresión de diversos genes clave en las rutas moleculares que conducen a la activación de la ferroptosis durante el daño renal agudo. Estos efectos son mediados, en parte, por su implicación directa en la transcripción y activación de la señalización mediada por el receptor VDR. La administración de estos metabolitos microbianos se postula como un tratamiento eficaz para modular diversos procesos que conducen a la progresión del daño renal, incluida la muerte celular por ferroptosis.

113 LA SOBREEXPRESIÓN DE miR-205 COMO BIOMARCADOR DE GLOMERULOPATÍA DE LA OBESIDAD

M. LÓPEZ-MARTÍNEZ¹, M.P. ARMENGOL², I. PEY³, F. FARRÉ⁴, P. RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ⁵, M. FERRER⁶, E. PORRINI⁷, S. LUIS-LIMA⁸, A.E. RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ⁹, M. NAVARRO-DÍAZ¹⁰

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALLE HEBRÓN (BARCELONA/ESPAÑA); ²PLATAFORMA GENÓMICA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA/ESPAÑA); ³ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA/ESPAÑA); ⁴UNIDAD DE ESTADÍSTICA Y BIOINFORMÁTICA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN VALLE HEBRÓN (BARCELONA/ESPAÑA); ⁵LABORATORIO DE FUNCIÓN RENAL. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS, UNIVERSIDAD LA LAGUNA (TENERIFE/ESPAÑA); ⁶FUNDACIÓN GENERAL DE LA UNIVERSIDAD. UNIVERSIDAD LA LAGUNA (TENERIFE/ESPAÑA); ⁷NEFROLOGÍA. HOSPITAL SANT JOAN DESPI MOISÉS BROGGI (SANT JOAN DESPI/ESPAÑA)

Introducción: Con objetivo de profundizar en el conocimiento de la glomerulopatía de la obesidad (GLO), hemos estudiado las fases incipientes de la GLO en modelo murino a nivel celular, estructural y transcriptómico.

Material y métodos: Treinta ratas Wistar fueron asignadas al azar en dos grupos: ratas de control (n=15), alimentadas con dieta estándar (SD), y ratas de estudio (n=15), alimentadas con dieta alta en grasas (HFD). Tras 10 semanas, se compararon peso, parámetros de función renal, características histológicas renales, cambios transcriptómicos, y el aislamiento de miARN-ARNm.

Resultados: Las HFD aumentaron más de peso (55.8%) que las SD (29.2%), p=0.001. La albuminuria también fue mayor en HFD (10,384.04 ng/ml) que en SD (5,845.45 ng/ml), p=0.001. Las HFD mostraron lesiones típicas de etapas tempranas de GLO. Todas las lesiones histológicas se correlacionaron con genes diferencialmente expresados en los riñones del grupo HFD. Tanto el incremento de matriz mesangial como hipertrofia podocitaria se correlacionaron con miARN específicos diferencialmente expresados (DE) en la orina del grupo HFD. El análisis funcional mostró 4 miARN DE en los riñones del grupo HFD que regulan negativamente el gen PTEN, que promueve la endocitosis de lípidos de podocitos en GLO. El microscopio electrónico confirmó los espacios de vacuolas lipídicas en los podocitos de las ratas HFD. De entre esos 4 miARN DE, también se encontró que miR-205 estaba sobreexpresado en la orina del grupo HFD.

Conclusiones: Las ratas Wistar alimentadas con HFD durante 10 semanas desarrollaron etapas tempranas de GLO, con un targetoma específico de miARN y expresión génica. La sobreexpresión de miR-205 en el riñón y su aislamiento en la orina están asociados con la endocitosis de lípidos en los podocitos en la GLO. Por tanto, miR-205 podría convertirse en un biomarcador de las etapas tempranas de la GLO.

 Ver figura

114 FUNCTIONAL TESTING OF VARIANTS OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE (VUS) IN PKD1 GENE

R. MARTÍNEZ PULLEIRO¹, AM. BARCIA DE LA IGLESIA¹, C. ALLEGUE TOSCANO², N. CARRERA CA-CHAZA¹, MA. GARCÍA GONZÁLEZ¹

¹LABORATORIO DE GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES RENALES (NEFROCHUS). INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (IDIS) (ESPAÑA); ²GRUPO DE MEDICINA XENÓMICA. CENTRO SINGULAR DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA MOLECULAR Y ENFERMEDADES CRÓNICAS (CI-MUS) (ESPAÑA)

Introducción: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease. PKD1 gene plays a significant role in ADPKD, being the cause of 85% of the cases. Due to its large size (14Kb full length transcript), numerous unique variants have been identified, many of them classified as Variants of Uncertain Significance (VUS).

VUS are a common outcome of genetic testing (22.5-32.6%). These variants pose a challenge because their clinical significance is often unclear.

Functional studies are key to understanding these VUS. They involve laboratory experiments designed to investigate how a particular genetic variant affects the function of the gene product. These studies can provide valuable insights into the potential pathogenicity of a VUS.

Here, we are presenting two families of our cohort with a non-conclusive genetic study. We want to show how we have employed a functional minigene assay to illustrate the role of the studied VUS variant in the splicing process and how this additional insight can contribute to a more comprehensive and robust genetic diagnosis.

Material and methods: Splicing minigene assays involve the creation of a "minigene" that includes the variant of interest in an expression vector. The minigene is then expressed in a cell line, and the synthesized RNA is analyzed to determine if the variant affects splicing or not.

Results: In two ADPKD families of our cohort, two VUS cis variants in PKD1 were found after genetic testing. They were the only candidates to explain the disease, after performing Multiplex Ligation dependent Probe Amplification (MLPA) analysis and testing other known cystic genes. The segregation study, although it could not be extensive, it could not rule out the variants as causal.

As one of the studied variants was located in the first nucleotide of exon 26 we decided to check the splicing effect of this variant. Following experimentation confirmed that the mutant variant prevents the transcription of the canonical transcript. As a result, we can assert that this variant influences the splicing process, and subsequently, the synthesized protein. Varsome and Franklin, two variant interpretation tools, change their criteria to "Likely pathogenic" once we add the functional in vitro information.

Conclusions: Functional studies are valuable tools for understanding the potential impact of VUS. The studied variant affects the splicing process.

Thanks to the functional information the variant now has a verdict of "Likely pathogenic" according to Varsome and Franklin.

115 LA ACUMULACIÓN DE HEMOGLOBINA A NIVEL GLOMERULAR PODRÍA ESTAR IMPLICADA EN EL DAÑO RENAL CRÓNICO ASOCIADO A LA ANEMIA FALCIFORME

M. VALLEJO MUDARRA¹, M. GUERRERO HUE², C. GARCÍA CABALLERO², L. BELTRÁN CAMACHO³, I. POZUELO SANCHEZ², L. SANCHEZ ARCAS², N. LEIVA HIDALGO², F. LEIVA-CEPAS², S. SORIANO², JA. MORENO²

¹GRUPO GE06- FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL Y VASCULAR. INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC) (CÓRDOBA); ²GRUPO GE06-FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL Y VASCULAR. INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC) (CÓRDOBA); ³DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR, FISIOLÓGICA E INMUNOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA (CÓRDOBA); ⁴ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA); ⁵NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA); ⁶GRUPO GE06-FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL Y VASCULAR. INSTITUTO MAIMÓNIDES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (CÓRDOBA)

Introducción: La anemia falciforme es una enfermedad hereditaria que provoca la formación de una forma aberrante de hemoglobina (hemoglobina S, HbS), en lugar de la hemoglobina normal (HbA). Como consecuencia, se altera la forma de los glóbulos rojos y aumenta su rigidez, provocando el desarrollo de crisis hemolíticas graves y enfermedad renal. Estudios recientes sugieren que la anemia falciforme puede provocar daño directo sobre los podocitos, comprometiendo su función y contribuyendo a la progresión del daño renal. Sin embargo, no se han analizado los mecanismos que subyacen al daño podocitario en la anemia falciforme, lo cual resultaría esencial para identificar nuevas estrategias terapéuticas destinadas a preservar la función renal y mejorar el pronóstico de los pacientes que la padecen.

Materiales y métodos: Realizamos un modelo humanizado de anemia falciforme en ratones macho que presentaban la enfermedad (HbSS) y ratones control (HbAA). Se recogieron muestras de sangre y riñón en ratones de 6 meses de edad para determinar la función renal, analizar el hemograma sérico, y estudiar la expresión de distintos marcadores de daño podocitario por RT-qPCR e inmunofluorescencia.

Resultados: Los ratones con anemia falciforme (HbSS) mostraron hepatomegalia, esplenomegalia y valores bajos de hematocrito. A pesar de que no se observaron cambios a nivel de función renal, los ratones HbSS mostraron daño histológico y acumulación renal de hierro, tanto en el túbulo proximal como en el glomérulo, medido mediante la tinción de Blue Perls. Para valorar la existencia de daño podocitario analizamos la expresión génica y proteica de sinaptopodina y nefrina, las cuales juegan un papel muy importante en la función de los podocitos. Nuestros datos muestran una menor expresión de sinaptopodina y nefrina en los ratones HbSS con respecto a los ratones HbAA. Finalmente, pudimos comprobar que los podocitos de los ratones HbSS presentaban acúmulos citoplasmáticos de hemoglobina mediante análisis por microscopía confocal.

Conclusión: Nuestros datos indican que los ratones con anemia falciforme presentan daño podocitario y que este hecho podría estar relacionado con la acumulación crónica de Hb en este contexto.

116 IDENTIFICACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN (MDA) DE LA DAPAGLIFLOZINA A TRAVÉS DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

M. RIERA¹, F. DE BRUIN¹, C. MARTYNI¹, E. MÁRQUEZ², A. FAURA², M. FOLGUEIRAS², J. HUESCA², J. DEL RISCO², M. CRESPO², C. BARRIOS²

¹NEFROLOGÍA-GREN. HOSPITAL DEL MAR RESEARCH INSTITUTE (BARCELONA, ESPAÑA); ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA, ESPAÑA)

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) es compleja con múltiples vías moleculares involucradas. La dapagliflozina ejerce un claro efecto beneficioso para ralentizar la progresión de la ER y el riesgo CV en poblaciones diabéticas y no diabéticas, aunque aún se desconocen sus mecanismos de acción(MdA). Para conocerlos, exploramos las vías proteicas relacionadas con dapagliflozina en pacientes con ERC, diabéticos y no diabéticos.

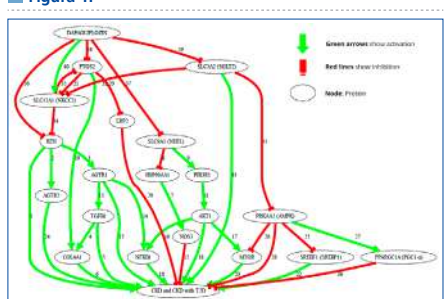
Material y métodos: El estudio analizó vías moleculares a través de biología de sistemas (Tecnología de Sistema de Mapeo del Rendimiento Terapéutico-TPMS, Anaxomics-Biotech). Este enfoque utiliza modelos matemáticos entrenados para adaptar el conocimiento médico, farmacológico y biológico relacionado con la ERC y la dapagliflozina a partir de recursos públicos y privados (INTACT, REACTOME, BIOGRID, bases de datos internas de Anaxomics). El modelo obtenido se entrenó utilizando la relación entre señales fisiológicas descritas en la literatura y bases de datos biológicos y clínicos, como GEO, DrugBank, SIDER.

Resultados: Los modelos permitieron trazar un mapa biológico de dianas moleculares y efectores de ERC. Encontramos que una gran proporción de estos efectores se modulaban por dapagliflozina. Se modularon un 46 % de los efectores proteicos en el modelo de ERC y un 43 % en el modelo de ERC con DMT2, lo que implica que la eficacia de dapagliflozina en la ERC podría ser, al menos en parte, independiente de diabetes tipo 2.

Identificamos tres vías moleculares principales en las que dapagliflozina ejerce efectos beneficiosos sobre ERC y ERC con diabetes tipo 2 (figura1): i) reprogramación metabólica relacionada con AMPK; ii) activación de NOS3 por la vía dependiente de NH3 y, iii) retroalimentación tubuloglomerular mediada por RAAS.

Conclusiones: Nuestro estudio permite comprender mejor el potencial MdA de la dapagliflozina responsable de los efectos protectores e independientes de las acciones anticépticas del fármaco. Estos hallazgos deberían validarse en modelos celulares y de ratón.

Figura 1.



117 ¿CUÁL ES EL PERFIL DE LOS PACIENTES CON HIPONATREMIAS GRAVES ASOCIADAS A TIAZIDAS?

JF. SÁNCHEZ IGLESIAS¹, E. CASTILLO RODRÍGUEZ¹, M. PIRIS GONZÁLEZ¹, I. MÚNGUEZ TORAL¹, F. CABALLERO CEBRIÁN¹, M. DOMÍNGUEZ TEJEDOR¹, R. MORENO GARCÍA¹, G. RUIZ-ROSO LÓPEZ¹, ET. YEROVI LEÓN¹, M. FERNÁNDEZ LUCAS¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL U. RAMÓN Y CAJAL (MADRID)

Introducción: Las tiazidas son un grupo farmacológico con propiedades antihipertensivas y diuréticas ampliamente usado a nivel mundial. La hiponatremia es uno de sus principales efectos adversos, presentándose en el 11-17% de los pacientes según las series. Comparando con pacientes que no toman estos fármacos, tienen 8 veces más riesgo de presentar una hiponatremia grave. La hiponatremia parece desarrollarse en pacientes predispuestos genéticamente (con mutaciones de la vía de la prostaglandina E2) y/o con factores epidemiológicos determinados que asocian una diferente expresión del cotransportador sodio-cloro sensible a tiazidas.

El objetivo de nuestro trabajo fue detectar los factores epidemiológicos asociados al desarrollo de hiponatremia grave por toma de tiazidas.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico descriptivo consistente en una serie de casos. Se incluyeron pacientes ingresados por hiponatremia grave asociada a tiazidas en Nefrología de nuestro centro desde mayo de 2018 hasta diciembre de 2023 y se recogieron variables epidemiológicas y clínicas.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes, 96% mujeres, de 83±9 años de edad media, que habían iniciado una tiazida (96% hidroclorotiazida), todos por indicación antihipertensiva. El 58% combinado con ARA2 y el 17% con IECA. Además de ser hipertensos, el 38% padecían diabetes y el 17% hipotiroidismo bien controlado (uno con panhipopituitarismo). El 21% eran normopeso, el 13% obesos, el 8% tenían sobrepeso y el 4% infrapeso, desconociendo las medidas antropométricas del 54% restante. Un 33% tomaba otros diuréticos y un 46% tomaba otros fármacos asociados a hiponatremia (antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos). Un tercio de los pacientes asociaron otros trastornos iónicos, siendo el más frecuente la hipopotasemia (75% de ellos).

La presentación clínica más frecuente fueron las caídas/alteración del equilibrio (38%) con una natremia media al debut de 115±5 mmol/L. En todos los casos se suspendió el fármaco y se inició suero salino fisiológico. Durante el ingreso se alcanzó la corrección de la natremia en todos los pacientes. El 71% presentó episodios de hiponatremia en meses posteriores sin relación con tiazidas. 2 pacientes (8%) reiniciaron posteriormente la tiazida, uno con desarrollo de hiponatremia leve y otro sin hiponatremia.

Conclusiones: En nuestra experiencia, los pacientes que desarrollan hiponatremias graves por tiazidas son en su mayoría mujeres de más de 75 años, frecuentemente con hipotiroidismo bien controlado, y toma de fármacos asociados a hiponatremia. Todas se resolvieron en el propio ingreso, pero con mayor riesgo de nuevos episodios sin relación con tiazidas en los meses sucesivos.

118 BENEFICIOS DE LA ERA DIGITAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA: TEST DE ELEGIBILIDAD

A. LÓPEZ DE LA TORRE MOLINA¹, MJ. GÓMEZ RODRÍGUEZ², MA. RODRÍGUEZ PÉREZ³, A. LARA RUIZ⁴, M. RAMÍREZ PEÑA⁵, N. ARESTÉ FOSALBA⁶, M. SALGUEIRA LAZO⁷

¹NEFROLOGÍA, HUVIM (SEVILLA)

Introducción: La elección de tratamiento renal sustitutivo (TRS) o manejo conservador de la enfermedad renal crónica (ERC) es un proceso de gran trascendencia para el paciente con ERC avanzada (ERCA). Una correcta selección del paciente candidato es fundamental para el éxito del TRS. Para tener una visión global y poder planificar los cuidados y tratamientos hemos creado una aplicación digital (Test de Elegibilidad) que permite el análisis y explotación de los datos.

Objetivo: Analizar la utilidad de una nueva herramienta digital en la consulta ERCA.

Material y métodos: Estudio descriptivo de los datos de una muestra de 121 pacientes en seguimiento en nuestra consulta ERCA, según Test de Elegibilidad.

Los datos han sido recogidos por el personal de enfermería especializado durante las sesiones de información de TRS y la valoración integral realizada a los pacientes.

Se describen datos demográficos y se analizan las contraindicaciones a las diferentes modalidades de TRS así como la concordancia entre la elección de TRS reflejada por el profesional y la elegida por el paciente.

Se hace un estudio estadístico descriptivo y se aplica la matriz de correlaciones del Kendall's Tau utilizando el programa estadístico Jamovi 2.3.28.

Resultados: Se ha analizado una muestra de 121 pacientes de la consulta ERCA.

El 88% con actividad laboral en el momento de la valoración. 85% tenía apoyo de un cuidador. 30% era dependiente para las actividades básicas de la vida diaria. De esos 5% estaba institucionalizado.

Se objetiva un 91.6% de concordancia entre la elección de TRS reflejada por el profesional y la elegida por el paciente (coeficiente de correlación Tau de Kendall significativo con $p<0.01$): 6.4% coincidieron en elegir diálisis Peritoneal; 36.1% hemodiálisis; 36.1% tratamiento conservador y el 13 % coincidieron en elegir trasplante renal/ hemodiálisis domiciliaria.

En la tabla adjunta se recogen las dificultades que se han detectado con mayor frecuencia a la hora de considerar la Diálisis Peritoneal como la primera opción de TRS.

Conclusiones: 1. Esta herramienta digital nos permite analizar las posibles dificultades para la elección de las distintas terapias en ERCA y planificar los recursos necesarios en la Unidad; 2. A la hora de considerar una técnica domiciliaria como la primera opción de TRS, el principal obstáculo ha sido la negativa del paciente y la ausencia de un domicilio fijo o condiciones higiénicas mínimas; 3. En la mayoría de los casos coinciden la elección de TRS que el profesional considera más idónea y la elección final realizada por el paciente; 4. Esta herramienta permite realizar una valoración integral del paciente y su entorno de una manera estandarizada y la explotación de los datos de forma sencilla.

Tabla 1.

Contraindicaciones absolutas, n (%)	Contraindicaciones relativas, n (%)
Negativa del paciente	Baja adherencia al tratamiento
52 (43%)	27 (22%)
Domicilio fijo+ condiciones higiénicas mínimas	Hernia hiata con esofagitis por reflujo severo
85 (71%)	11 (9%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	Portador de catéteres
8 (7%)	4 (3%)
Deficiencia mental moderada-severa/ sin apoyo familiar/institucionalizado	Desnutrición
9 (8%)	6 (5%)
Psicosis o depresión severa activa	Hipertensión severa
7 (6%)	23 (21%)
	Hernias abdominales
	6 (5%)
	IQ que contraindican la técnica valorada por el nefrólogo responsable
	6 (5%)
	Proteína sérica
	4 (3%)