

XXXII Congreso Nacional de la SEMI

26-28
Octubre
2011

XIV Congreso de la
Sociedad Canaria de Medicina Interna

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria. Las Palmas



*Novedades en la
Práctica Clínica.
Lo último en
NEFROLOGIA*

Alberto Martínez Castela
Hospital Univ. Bellvitge
Hospitalet. IDIBELL.
Barcelona.

1. Nefrología Clínica

2. HTA. S Metabólico. DM.

3. Enfermedad Renal Crónica (ERC)

4. Anemia

5. Alteraciones Metab. Óseo–Mineral

6. Diálisis

7. Transplante –Inmunosupresión.

8. Investigación



1. NEFROLOGIA CLINICA



TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO MOFETILO

Estudio **ALMS**: Análisis de las primeras 24 semanas (fase de inducción)

Estudio	Objetivo	Parámetros	MMF (N 185) N (%)	IVC (N 185) N (%)
1. ALMS	Objetivo p Respuesta Si P/C < 3 Función re	Respondedores III y IV	88 (56)	83 (53,9)
2. Eficacia	mejoría	Respondedores V	16 (55)	15 (48)
Raza/étn		Creatinina	130 (70)	125 (67,6)
3. Eficacia	Objetivo s normaliza eritrocitos	Proteinuria	44 (23,8)	50 (27)
extrarre		Sedimento Urinario	58 (31,4)	44 (23,8)
		Todos los criterios	16 (8,6)	15 (8,1)

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

RITUXIMAB

Estudio	Clase	Sujetos	Fármacos	Resultados
1.LUNAR	RC			No diferencia (Datos no publicados)
2.C. Melander	Se			66% respuesta tipo IV
3. M Garcia-Carrasco	Se			76% respuesta (10/13, 5RC y 5RP)
4.A. Lateef	Se			100% respuesta (3 RC y 4RP)
5.B.Terrier	Ar re fra			74% de respuesta

LUNAR a las 52 semanas

Categoría	Rituximab	Placebo
CRR	~30	~42
PRR	~30	~25
NR	~40	~58

p= 0,55

¿Dónde estamos en el tratamiento de la nefropatía lúpica? : eficacia y seguridad de los nuevos esquemas Terapéuticos

TRATAMIENTO CON TACROLIMUS

Estudio	Clase	Sujetos	Fármacos	Resultados
1.W Chen	RCT	81 NL	Prednisona + Tacrolimus o CYFIV	90% respuesta 52% RC No diferencia
2.T. Lee	Prospectivo no controlado	9 NL IV refractarios CYI	Tacrolimus 12 meses	Respuesta 78%
3. A. Uchino	Prospectivo Por 6 meses	23 NL con proteinuria persistente	Prednisona + tacrolimus	Mejoría de la proteinuria

1. Am. J Kidney Dis Dic/2009 (In press); 2. Lupus 19: 974-980, 2010; 3. Clin. Exp. Rheumatol. 28 (1): 6-12, 2010; 4.

¿Dónde estamos en el tratamiento de la nefropatía lúpica? : eficacia y seguridad de los nuevos esquemas Terapéuticos

TRATAMIENTO COMBINADO “MULTITARGET” CON TACROLIMUS + MMF +PREDNISONA

Estudio	Clase	Sujetos	Fármacos	Resultados
1. J Cortez-Hernandez/ J Ordi	Observacional NL resistente	70 NL (17 MMF +TC)	MMF inducción + Tacro si fallo	70% respuesta 12/17 (6 RC y 6 RP)
2. CM Lanata	Retrospectivo	7	MMF inducción + Tacro	1 RC, 2 RP, en 5 se suspendió, 3 < 3 meses.
Trial	RCT 12 meses	370 NL	MMF+Pd+Tacro vs CYF IV+PD	Reclutando Primer análisis 2010
Trial	RCT 27 meses	150 NL	MMF+Pd+Tacro vs CYF IV+PD+AZA	Reclutando Primer análisis 2013

1. Nephrol Dial Transplant. 25(12):3939-3948, 2010; 2. Lupus 19:935-940, 2010

Conclusiones

- **El MMF es tan eficaz** como la CYC en el tratamiento de Nefritis lúpica por lo que es una buena alternativa en el tratamiento de inducción de la nefropatía lúpica III, IV, V, III+V y IV+V.
- **Rituximab:** parece ser eficaz en el tratamiento de inducción de la NL aunque no pueda ser validado en un RCT. Parece razonable su uso en pacientes refractarios.
- **El Tacrolimus** tiene un alto índice de respuesta del 91% y un 52% de RC. Sin embargo no hay diferencias con la CYC.
- **El tratamiento combinado** con inmunosupresores se realiza en un intento de potenciar sus efectos biológicos, pero de momento no hay evidencias firmes que indique un aumento de la eficacia en el tratamiento combinado excepto en el **multitarget** que parece ser efectivo en el tratamiento de los casos refractarios .

POLIQUISTOSIS RENAL

- Perspectivas terapéuticas optimistas para la poliquistosis renal (inhibidores m-TOR, antagonistas Vasopresina)
- Estudio Fase 2 de la seguridad , actividad clínica y farmacocinética de BOSUTINIB (PF-05208763) frente a placebo en sujetos con PQR Autosómica Dominante (B1871019)

2. HTA

S. METABOLICO

DIABETES

RIESGO CV



Ongoing clinical trials on diabetes

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

6.386 studies with the search of diabetes

- 1,383 on kidney diseases
- 1,074 on heart diseases
- 438 on vascular complications
- 254 on stroke
- 79 on antiinflammatory agents

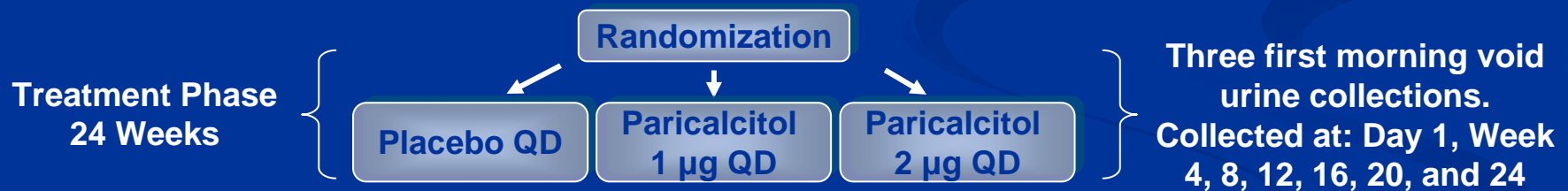
New therapeutic agents in diabetic nephropathy

- Advanced glycation inhibitors, breakers and antagonists
- Glycosaminoglycans
- Pentoxifylline
- Endothelin receptor antagonists
- Antifibrotic agents and growth factor inhibitors
- Intracellular signaling modulators

Selective Vitamin D Receptor Activator (Paricalcitol) for Albuminuria Lowering Study

(VITAL)

- Prospective, randomized, double-blind, parallel, placebo controlled Phase 2 study
- **258 patients** from 70 centers worldwide
- **Diabetic nephropathy**, stable dose of ACE inhibitors, ARBs
- **GFR 15–90 mL/min**
- **Proteinuria:** Urinary Albumin to Creatinine Ratio (UACR) 100–3000 mg/g
- PTH 35–500 pg/mL



- This study began in January 2007 and is ongoing; enrollment is complete

VITAL – Endpoints

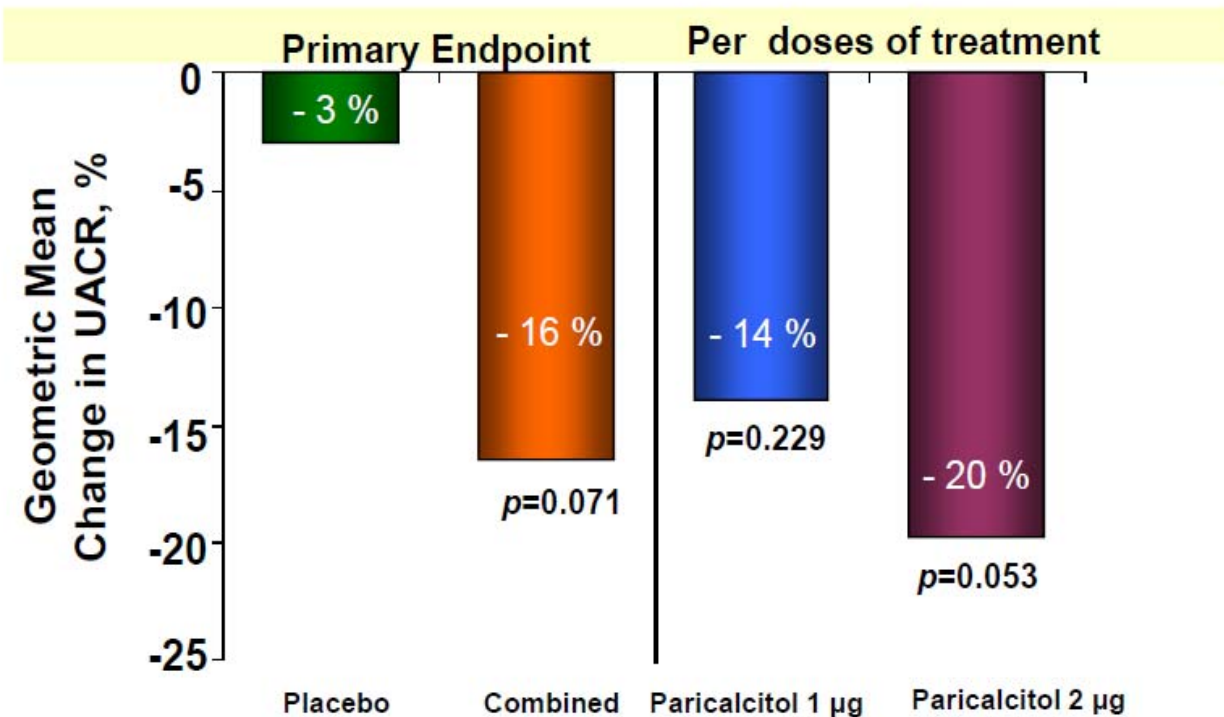
Primary Endpoint

- The mean **% change in UACR** from baseline to final value between treatment groups

Secondary Endpoints

- Change in albumin
- Insulin resistance
- Aldosterone, BNP
- Inflammatory markers (eg, BNP, CRP, IL-6, TNF- α)
- Fasting glucose, HbA1c
- Fasting lipid profile

Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial

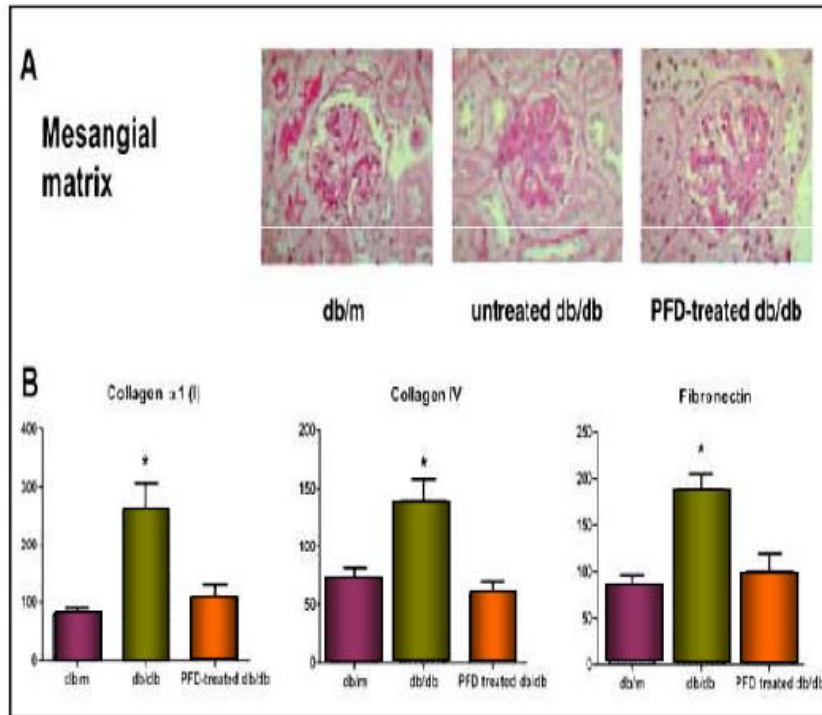


Antifibrotic Agents and Growth Factor inhibitors

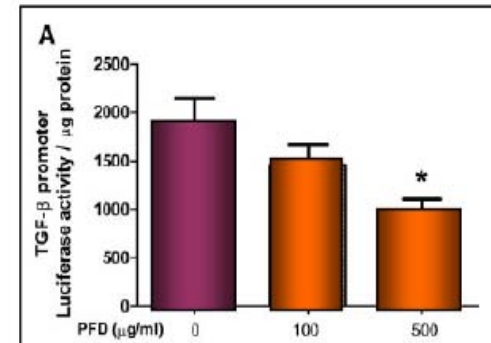
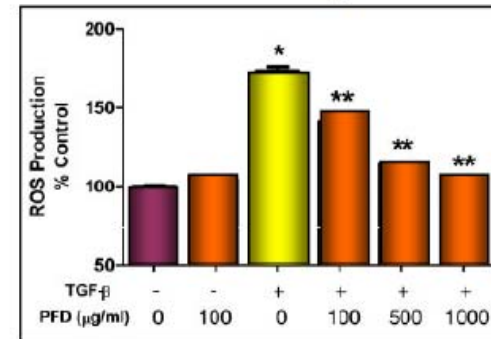
- **Transforming Growth Factor -B (TGF-B) Inhibitors**
 - Theoretically an excellent antifibrotic drug, but TGF-B is a very complex molecule
 - Various anti-TGF-B compounds useful in animals, but no ongoing clinical trial
- **Bone morphogenic proteins (BMPs)**
 - Members of the TGF- superfamily that can act as a novel fibrosis-antagonizing cytokine in diabetic kidney
 - Excellent data in experimental model; no clinical trials
- **CTGF (Connective Tissue Growth Factor) Inhibitors**
 - An important pro-fibrotic molecule, useful in diabetic models. Ongoing clinical trials in humans
- **Other antifibrotic drugs: Trnilast and Pirfenidone**

Pirfenidone is renoprotective and prevents fibrosis in diabetic kidney diseases

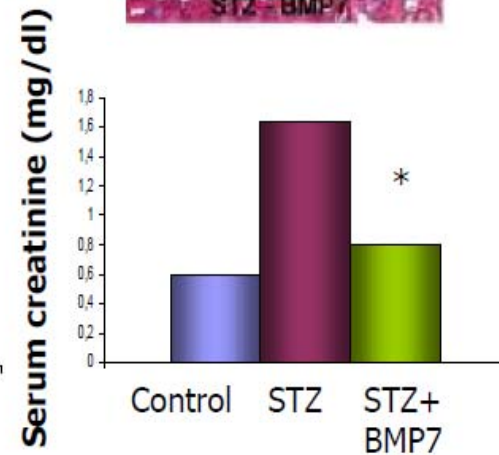
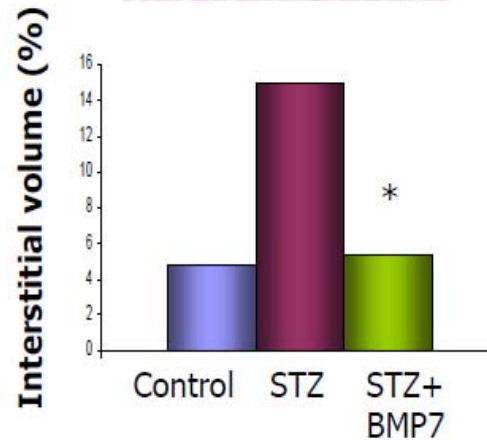
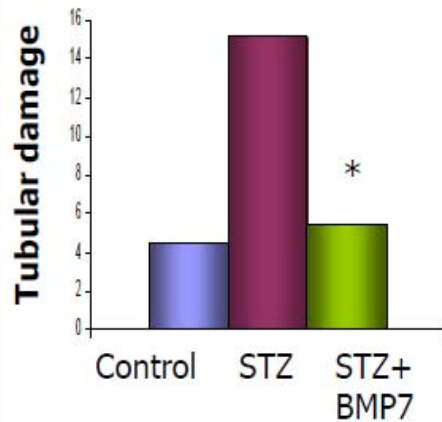
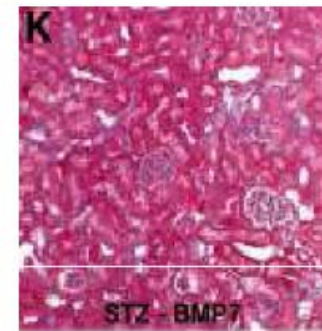
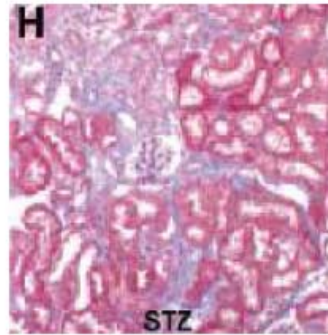
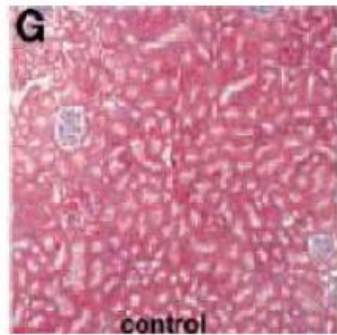
PFD was administered to db/db mice for 4 weeks



Cultured mesangial cells

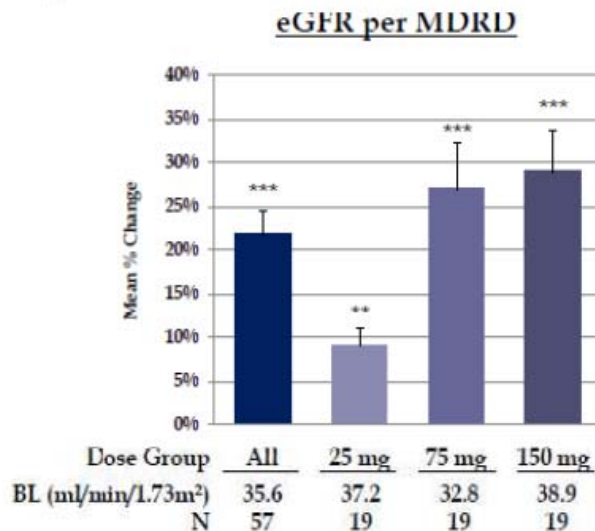


Regression of **renal fibrosis** and glomerulosclerosis in a model of diabetic nephropathy by **BMP-7**



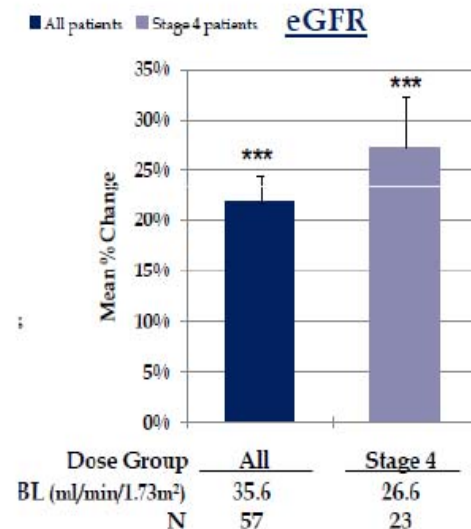
Bardoxolone Methyl Improves Renal Function in Patients with CKD and Type 2 Diabetes Mellitus

- **Phase 2a study**; Bardoxolone administered orally, once daily for 28 days
- 60 patients randomized to 3 different doses

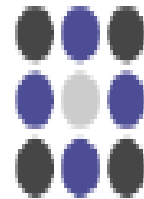


Improvements also seen in creatinine clearance, cystatin C and BUN

No significant differences where noted on albumin/creatinine ratio



Stage 4 patients experienced greater improvements on Bardoxolone



REATA

CLINICAL STUDY PROTOCOL: 402-C-0903

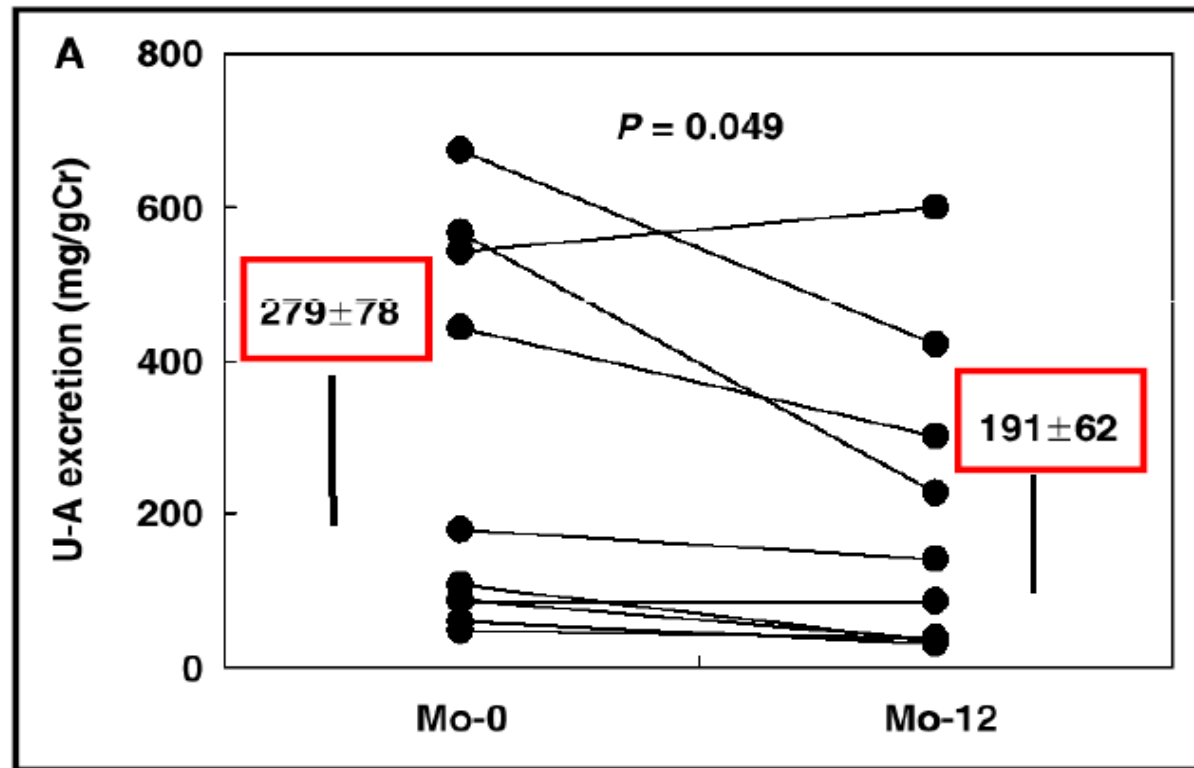
**BARDOXOLONE METHYL EVALUATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY
DISEASE AND TYPE 2 DIABETES: THE OCCURRENCE OF RENAL EVENTS**

(BEACON)

Glycosaminoglycans

- **Glycosaminoglycans** are important components of glomerular basement membrane permeability
- **Sulodexide** is an oral formulation of the natural polysaccharide glycosaminoglycan
- Sulodexide **prevents diabetes-induced albuminuria** in rats
- These data have been confirmed in a number of small clinical trials in humans
- A large double-blind clinical trial in type 2 diabetic patients with macroalbuminuria recently was terminated because **absence of effects on proteinuria** (6-12 mo)

Tranilast reduces proteinuria in early-stage in diabetic nephropathy



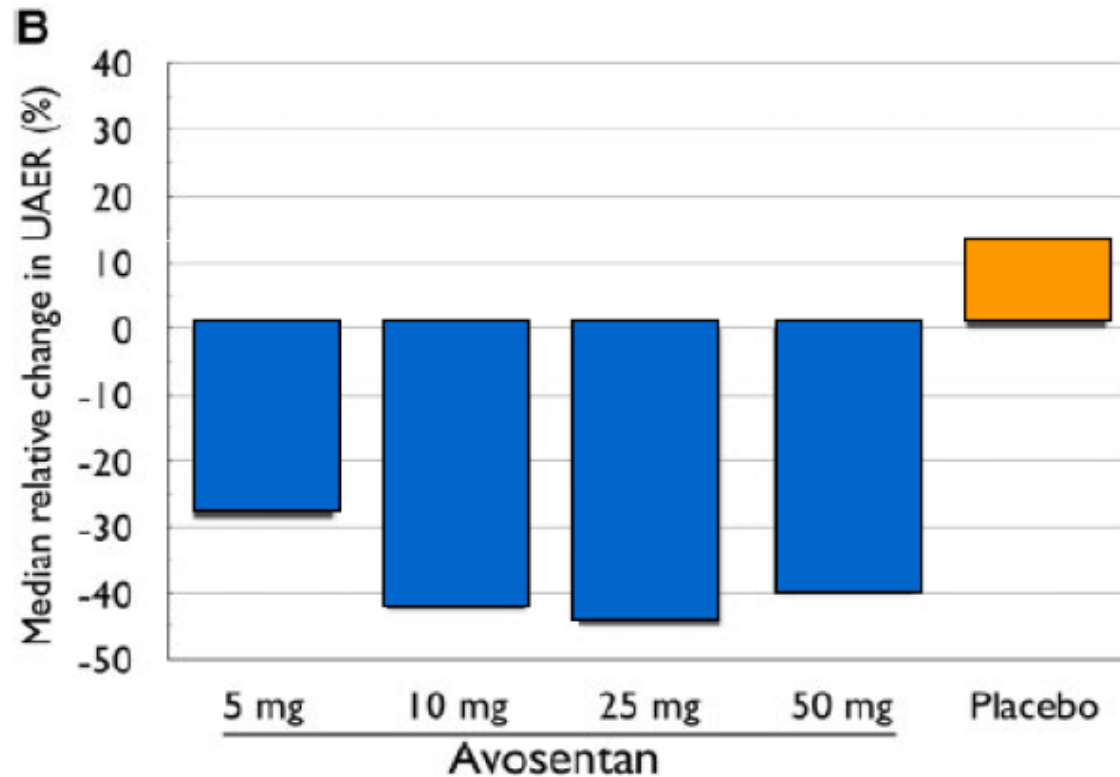
Tranilast also reduces collagen-IV

Endothelin receptor antagonists

- **Endothelins** comprise a 3-member family of 21–amino acid peptides that regulates water and sodium excretion, cell proliferation and tonic vasoconstriction in the kidney
- **Diabetic nephropathy** is **associated** with enhanced **renal synthesis of endothelins**
- **Preclinical reports** suggest that endothelins might be an appropriate target to **decrease diabetes-related albuminuria**
- **Two large clinical trials** have been done in humans

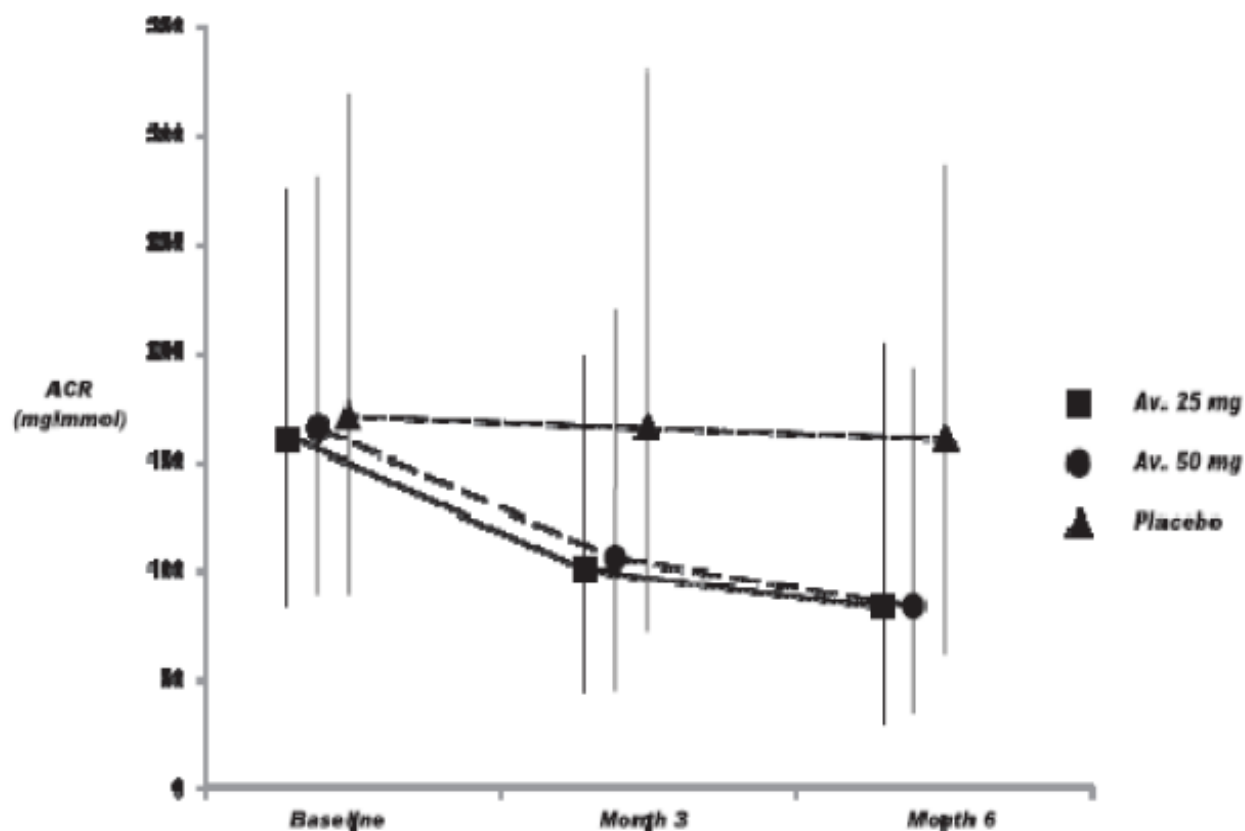
Avosentan Reduces Albumin Excretion in Diabetics with Macroalbuminuria

286 PATIENTS
TREATED WITH
AVOSENTAN
FOR 12 WEEKS
OR PLACEBO
IN ADDITION
TO STANDARD
ACEI/ARB
THERAPY



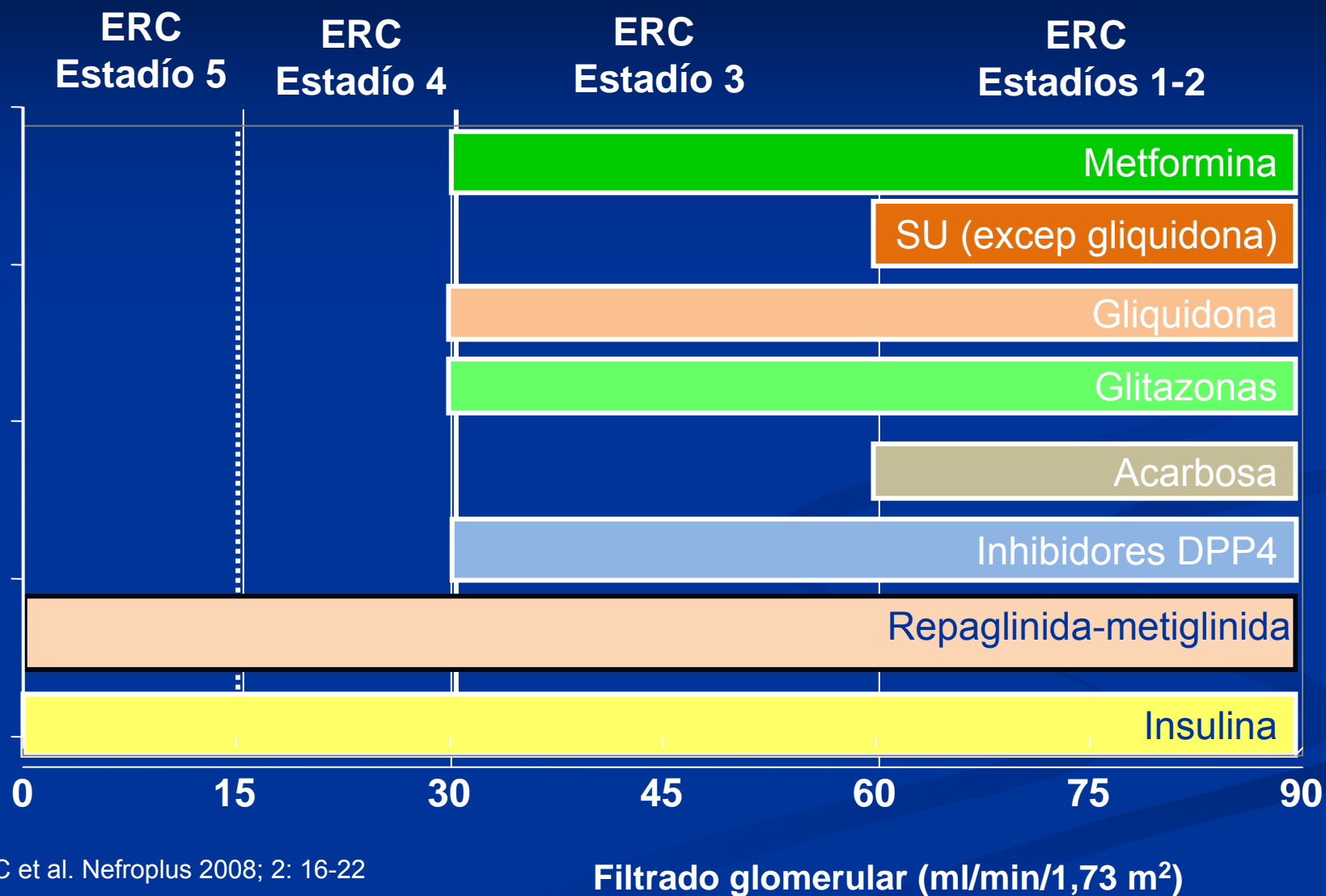
Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy The ASCEND Trial

1,392 patients with type 2 diabetes treated with avosentan or placebo in addition to ACEI/ARB therapy for a mean follow up of 4 months (maximum 16)



The trial was terminated prematurely for significant fluid overload and congestive heart failure

Uso de ADOs e insulinas en diferentes estadios de ERC



Morillas C et al. Nefroplus 2008; 2: 16-22

Tuttle KR, ASN 2006.

CPG and CPR for Diabetes and Chronic Kidney Disease. NKF KDOQI (en prensa) <http://www.revistanefrologia.com/nefroplus.asp>



*3. ENFERMEDAD
RENAL
CRONICA*

CKD: Estadios y prevalencia

Am J Kidney Dis 2002; 39 (2, Suppl. 1): S17-S31

Stage 5: GFR < 15

n = 300,000

0,1%

Stage 4: GFR 15–29

n = 400,000

0,2%

Stage 3: GFR 30–59

n = 7,600,000

4,3%

Stage 2: GFR 60–89*

n = 5,300,000

3%

Stage 1: GFR ≥ 90*

n = 5,900,000

3,3%



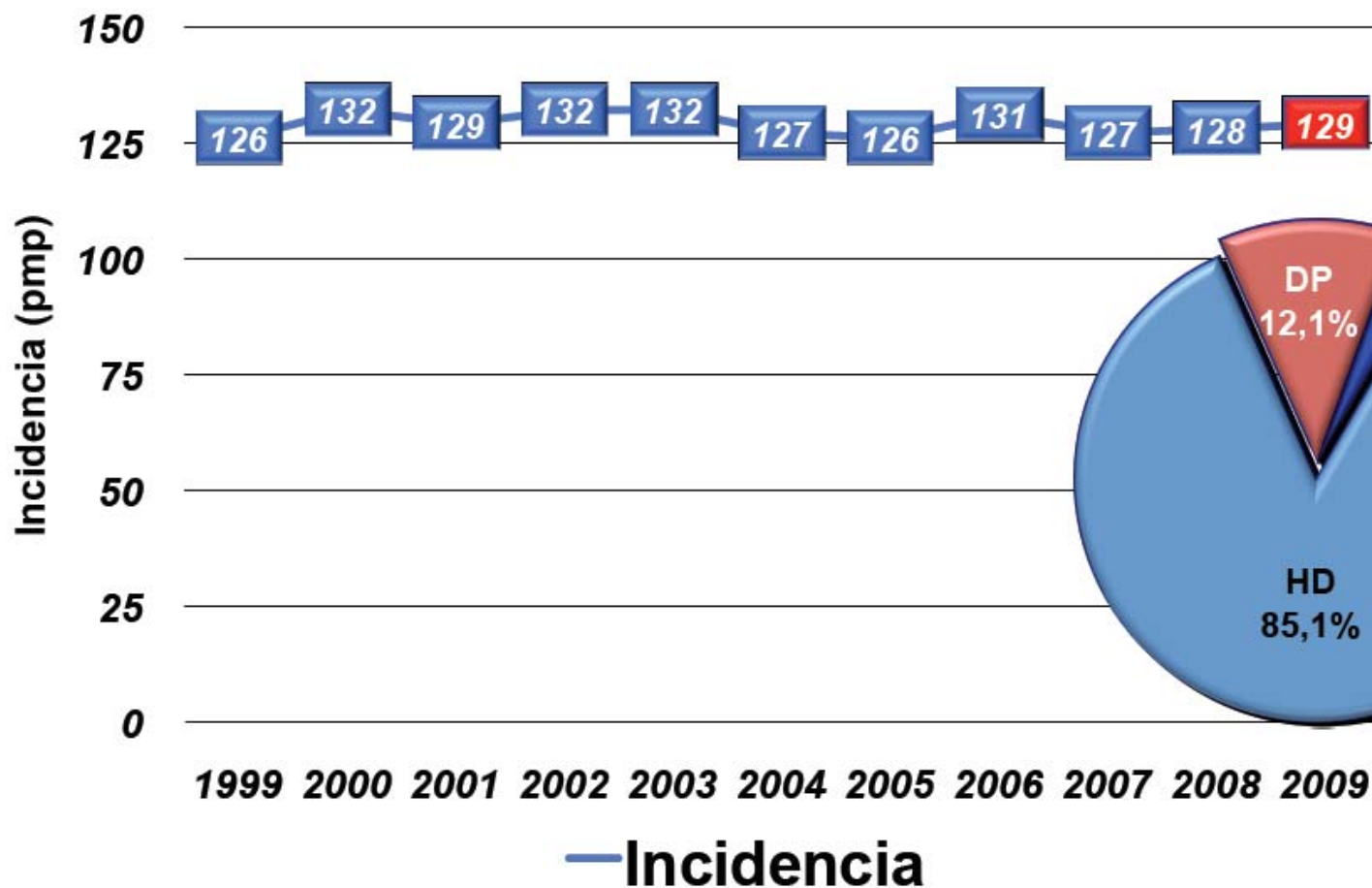
Evolución de la incidencia

Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad



Evolución de la Prevalencia

Registros
Autonómicos de
Enfermos Renales

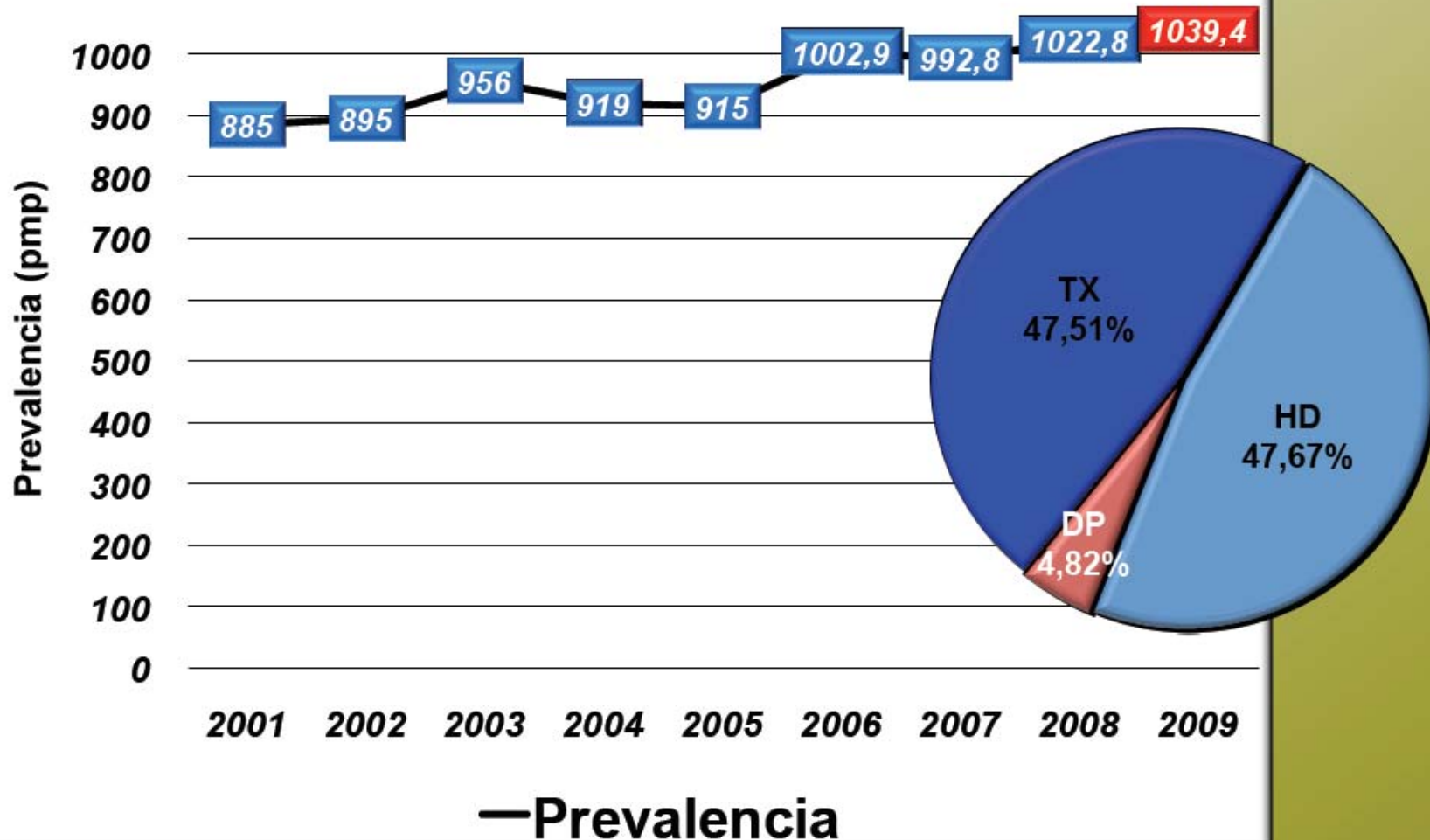


Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad



Causas de Enfermedad Renal Primaria en mayores de 15 años

Registros
Autonómicos de
Enfermos Renales

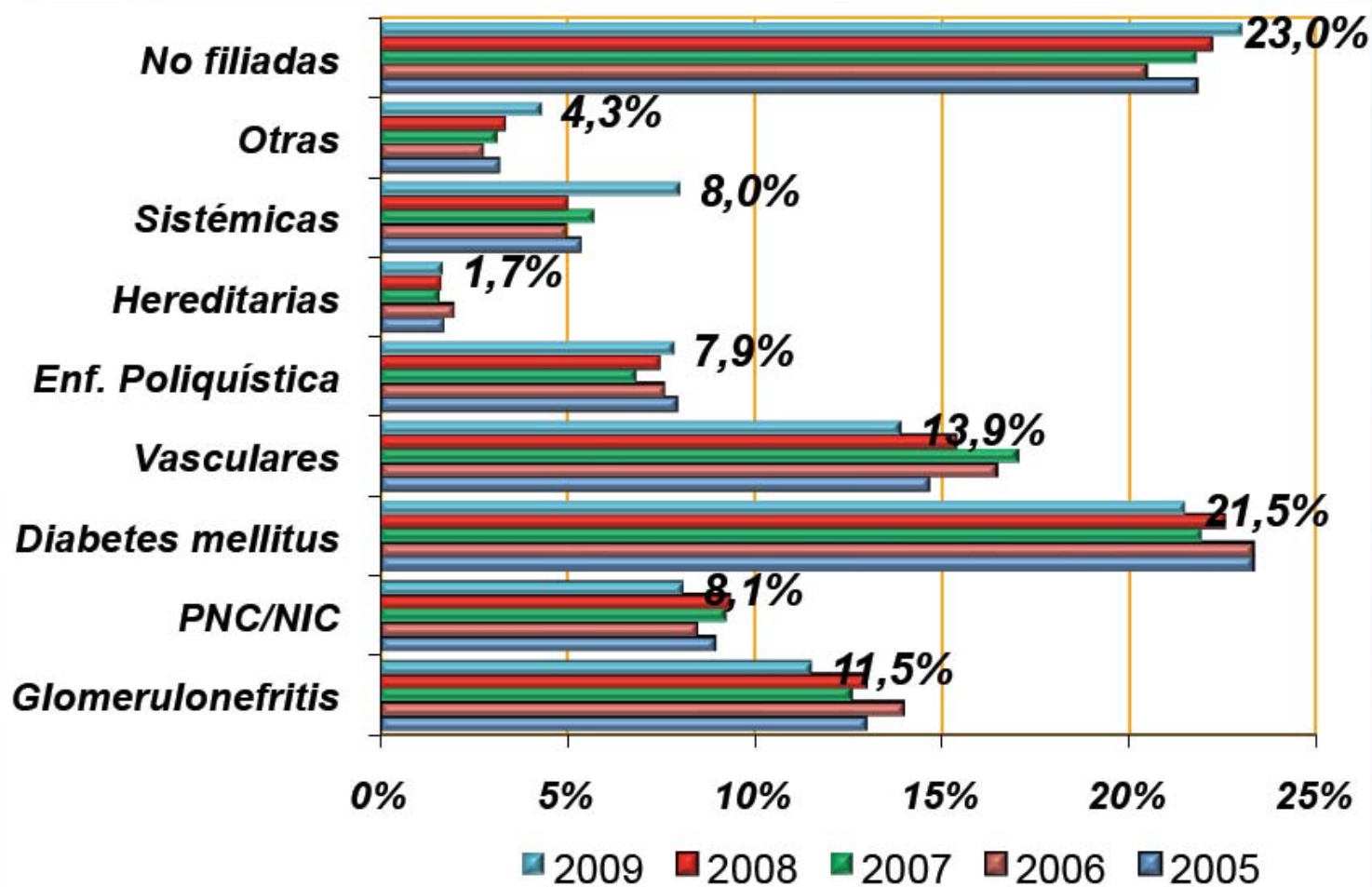


Incidencia

Prevalencia

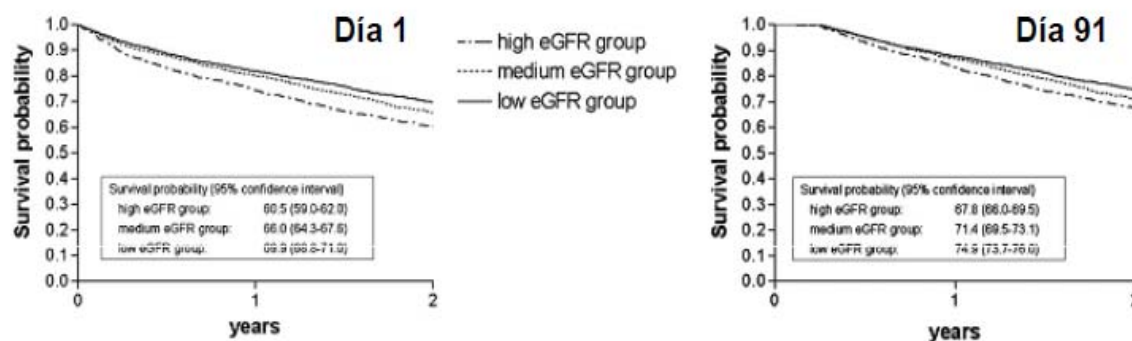
Trasplante

Mortalidad



Estudio multicéntrico europeo - Registro EDTA

Supervivencia de pacientes incidentes en diálisis (2003) según FGe inicial



GFR _e (ml/min/1.73 m ²)	Índice mortalidad por 100 pac./a	HR (95% IC) *
< 8	17.9	1
8 – 10.5	21.0	1.17 (1.01-1.36)
≥ 10.5	25.9	1.38 (1.19-1.61)

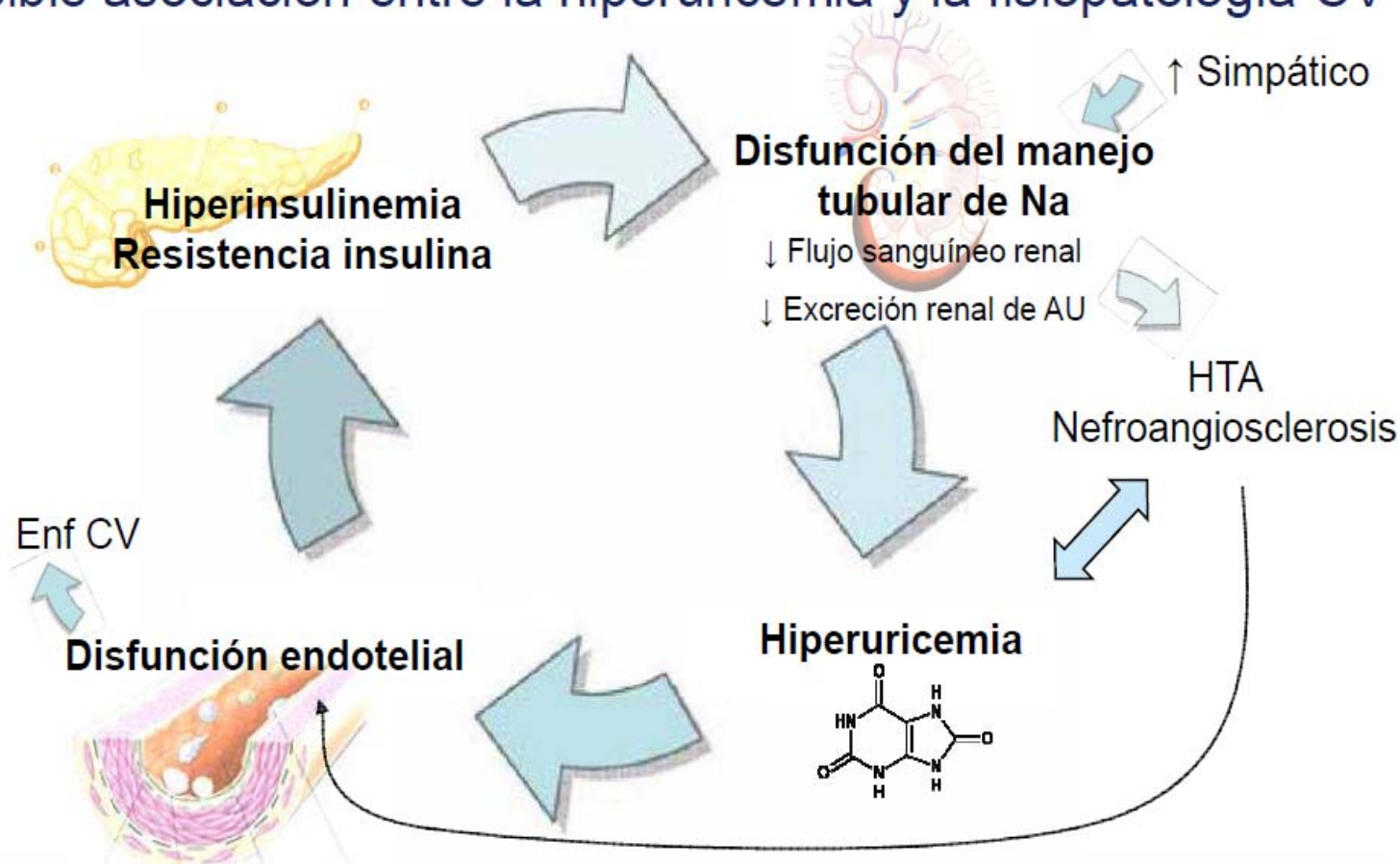
n= 11.472 pac. * HR ajustada para características generales (edad al inicio de diálisis, sexo, enf. renal primaria, modalidad de tratamiento al inicio y país) y comorbilidad (DM, IC, EVP, ACVA y neoplasia maligna)

FUNCIÓN RENAL “RESIDUAL” Acciones a tener SIEMPRE en cuenta

- Evitar agentes nefrotóxicos, especialmente aminoglucósidos, AINEs, inhibidores COX-2 y contrastes iodados.
- Individualizar tratamiento “agresivo” de la HTA.
- Bloqueo sistema renina - angiotensina.
- Adecuado control de anemia con AEE.
- Tratamiento causal específico.
- Evitar UF excesiva e hipotensión durante el tratamiento con diálisis.
- En Hemodiálisis:
 - empleo rutinario de membranas biocompatibles, bicarbonato y líquido de diálisis ultrapuro.
 - al inicio, pauta incremental de la dosis de diálisis.
 - preferencia HDF

¿Es el ácido úrico un factor de riesgo CV?
¿Cuál es su implicación en la progresión de la ERC?
Dr P. Molina Vila.

Posible asociación entre la hiperuricemia y la fisiopatología CV





4. Anemia

NEW INSIGHTS INTO ANEMIA TREATMENT

- **Iron metabolism & Inflammation**

- Fe carboximaltosa

- **Hepcidin:**

important regulator of Fe transport

- Interferes with Ferroportin

- **New Erythropoietins:**

- Molecular modifications of full-length rHuEPO:
 - Hematide (pegilada)

NEW INSIGHTS INTO ANEMIA TREATMENT

- **Small Molecules EPO Mimetics**

- Decapeptide
- 20 am-ac peptide
- Hematide

- **Activation of HIF** (Hypoxia Inducing Factor): degradation α -subunit

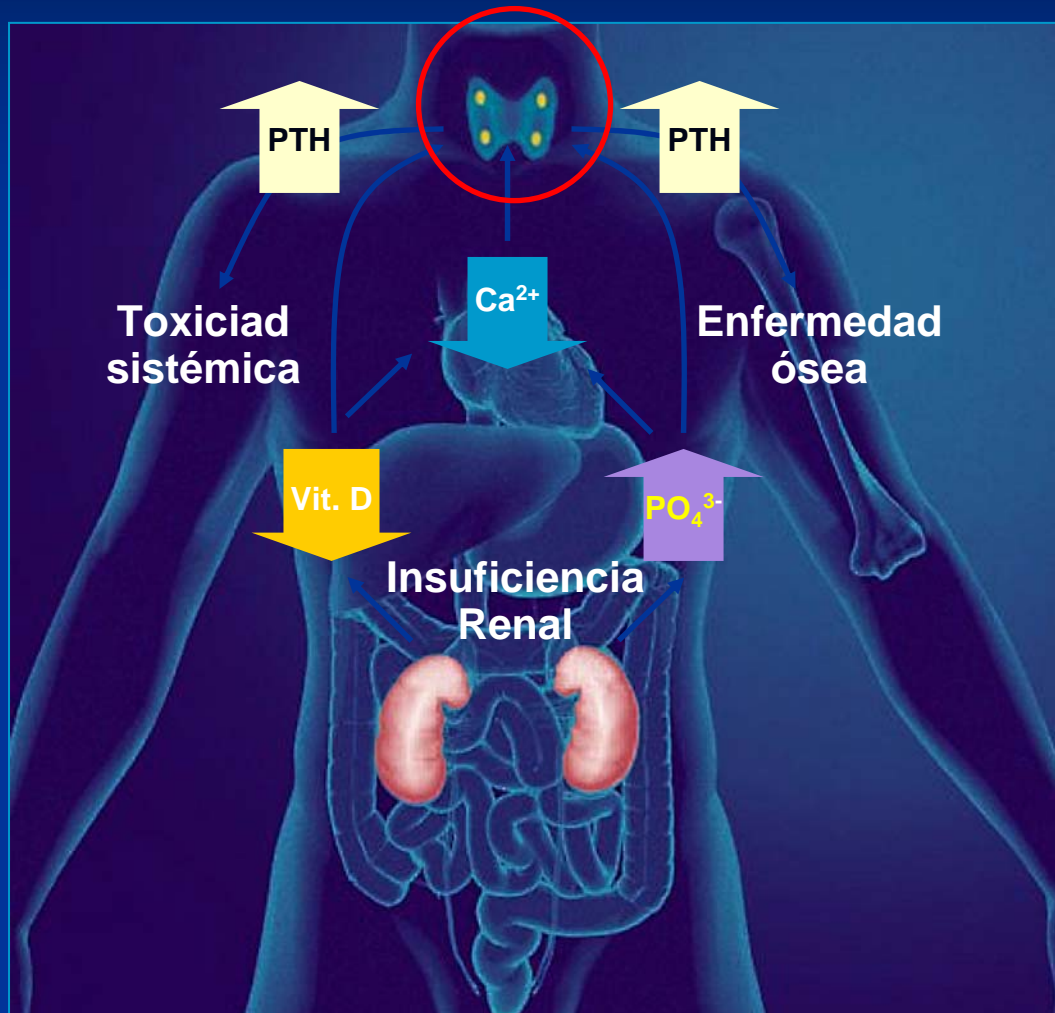
Ensayo CI fase 2 próximo a iniciarse

- **EPO delta**: human origin

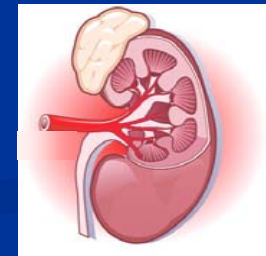
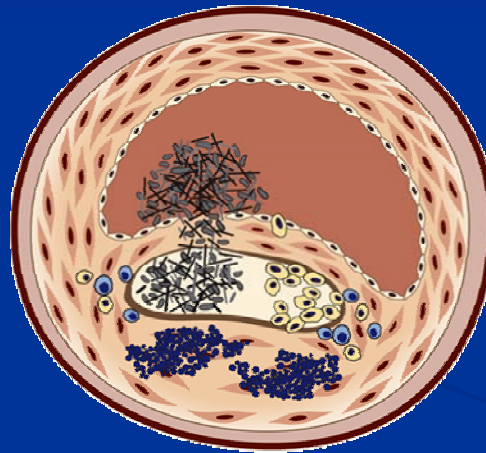
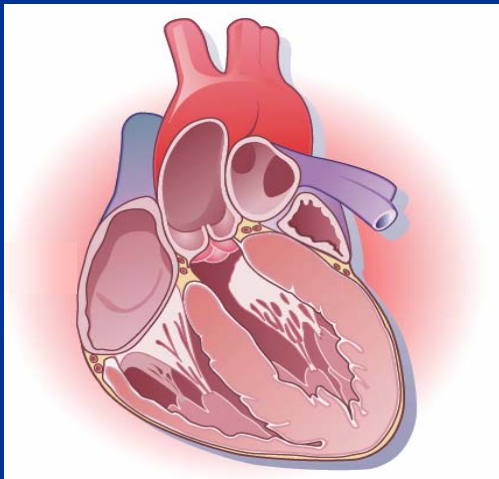


5. METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

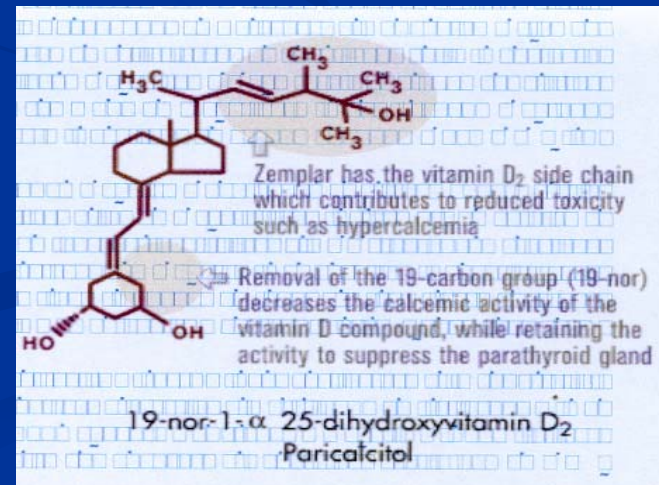
Fisiopatología del HPTS en la Insuficiencia Renal Crónica



Effects of Selective VDR Activation on CRS Type 4 – Cardiovascular



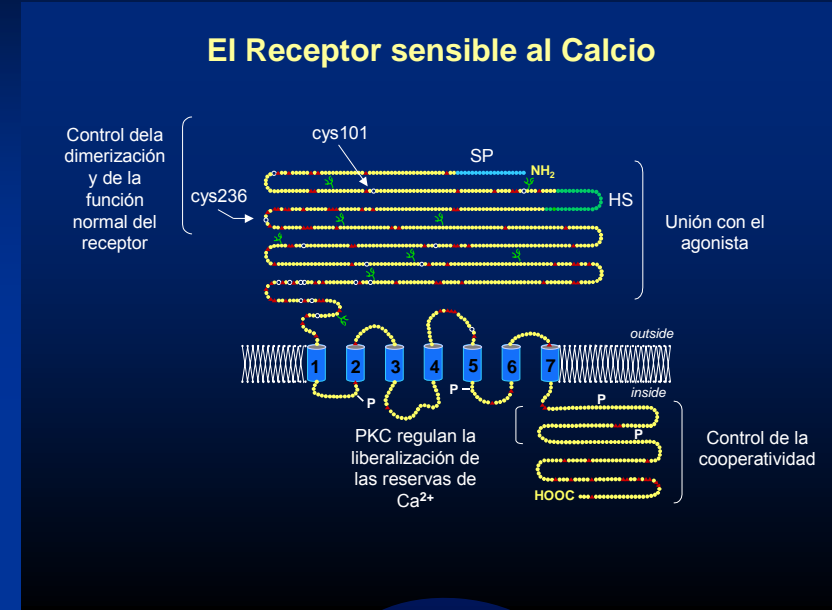
Paricalcitol:
Activación
Continua VDR



La identificación del CaR ha permitido el desarrollo de un nuevo tratamiento del HPTS

■ En 1990 Brown clona el CaR (1990)

- Un receptor que es una Proteína G (GPCR) altamente expresado en la superficie de las células paratiroides.
- Dominio extracelular N-terminal de ~ 600aa
- Siete dominios transmembrana de ~ 250aa
- Dominio intracelular C-terminal de ~ 200aa
- Señalando el PKC-cPLA₂
- Un ligando endógeno de Ca que se une al dominio extracelular.
- Cinacalcet HCl interacciona con el dominio transmembranoso (probablemente el n° 7)

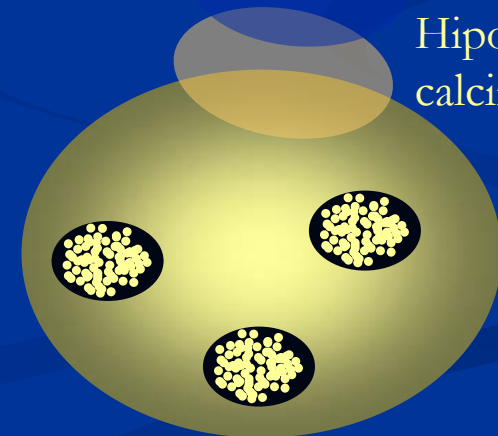


• El CaR controla la secreción de PTH en respuesta a los niveles extracelulares de Ca.

• **(AMG 073/Cinacalcet)** potencia la respuesta del CaR a los niveles de Ca extracelular

- Controla el exceso de secreción de PTH

Hipocalcemia +
calcimimético



QUELANTES DEL FOSFORO

Cálcicos:

carbonato Ca
acetato Ca.

No Cálcicos:

$Al_2(OH)_3$

sevelamer (Renagel)

carbonato de lantano (Fosrenol)

carbonato de sevelamer

carbonto Ca / Mg



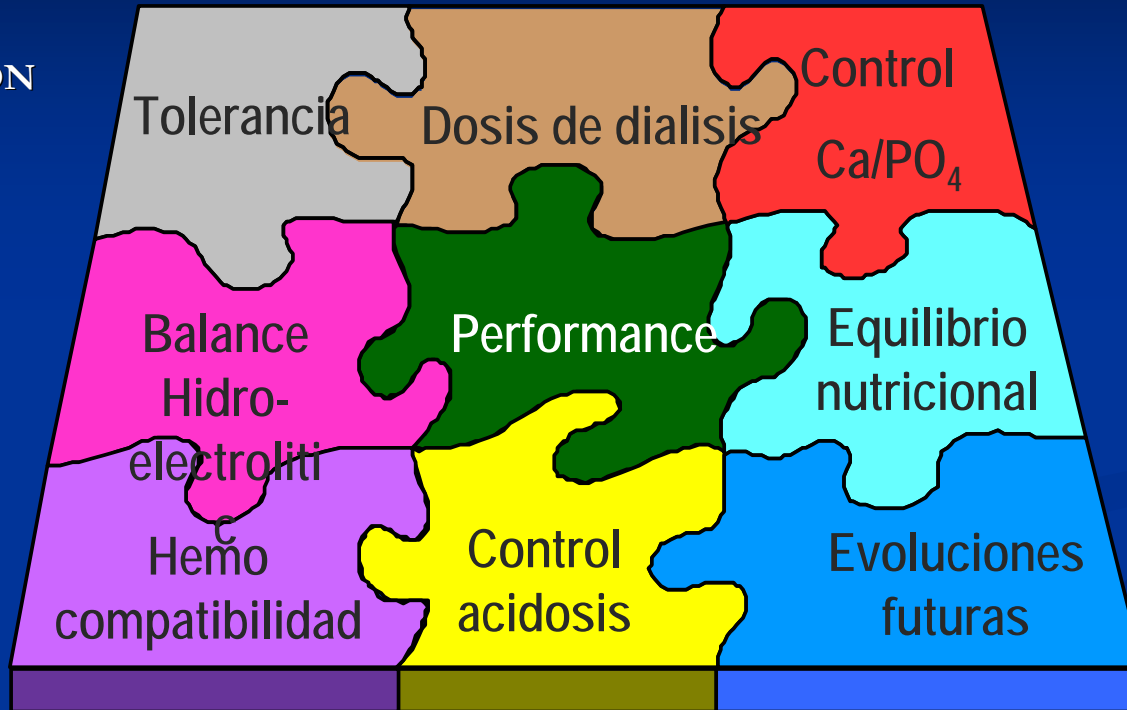
DIALISIS

Porqué la Hemodiafiltración ?

DIFUSIÓN (solutos)

ULTRAFILTRACIÓN
(líquido)

→ **CONVECCIÓN**
([^] solutos en líquido
eliminado)



- Mejora la **depuración de las toxinas urémicas**
- Buena **tolerancia hemodinámica**
- Utilización de **membrana de alta permeabilidad/ biocompatible**
- Menor riesgo a la **retrofiltración**

¿Para que pacientes es útil la hemodiafiltración en línea (HDF-OL)?

Rafael Pérez-García

Table 1 | Some recent and ongoing studies evaluating effect of convective therapy as compared to standard HD on major clinical end points

Reference	Design	Intervention/therapies	Number of patients	Effect/primary end point	Remarks
HEMO study ^{1,47}	RCT	High-flux↔low-flux HD	1846 921 on high-flux	No difference	Positive effect of high-flux in subgroup
MPO study ²	RCT	High-flux↔low-flux HD	647 318 on high-flux	No difference	Positive effect of high-flux in subgroup
Subanalysis of 4D study ⁴⁸	RCT	Study on effect of statin	648 241 on high-flux	Improved survival in high-flux (41%)	Post hoc analysis
Chauveau <i>et al.</i> ⁴⁹	Prospective	High-flux↔low-flux HD	650	Improved survival	
Vilar <i>et al.</i> ³⁰	Retrospective observational	HD↔HDF	32 on HF 858 232 on HDF	in HF Improve survival in HDF (34%)	Predominantly on HDF
CONTRAST ^{45,46}	RCT	HD↔oHDF	Target approx 700	All cause mortality	Ongoing
Canaud <i>et al.</i> ⁵⁷	RCT	HD↔oHDF	Target approx 600	Intradialytic morbidity	Ongoing
Italian study ⁵⁸	RCT	HD↔oHDF↔oHF	146	Hemodynamic stability	Ended

Abbreviations: HD, hemodialysis; HDF, hemodiafiltration; HF, hemofiltration; oHDF, online hemodiafiltration; RCT, randomized controlled trial.

ESTUDIO HEMO: 1846 pacientes: HF/LF. Randomizado. Efecto positivo en subgrupo HF.

ESTUDIO MPO: 647 pacientes: HF/LF. Randomizado: Efecto positivo en subgrupo HF.

ESTUDIO 4D: 648 Pacientes: HF/LF. Randomizado. Análisis Post hoc

¿Para qué pacientes es útil la hemodiafiltración en línea (HDF-OL)?

Rafael Pérez-García

Depuración de P y HDF-OL

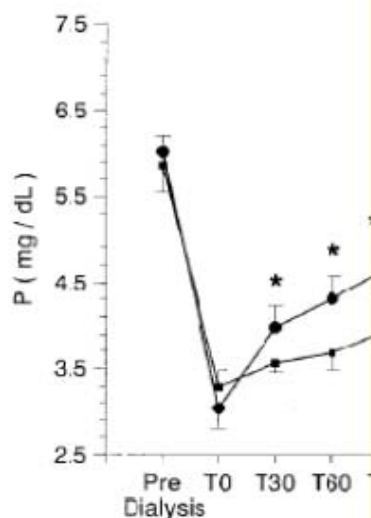


Figure 1. Serum phosphate (P) before and 30 min to 68 h after bicarbonate (HD) and soft hemodiafiltration (HDF). * $P < 0.05$ versus T0; # $P < 0.05$ versus HD. P in mg/dl can be converted to mmol/L values by dividing by 3.098.

Table 1. Indexes of volume state and dialysis efficiency in uremic patients before and at the end of soft hemodiafiltration and standard hemodialysis^a

	HDF		HD
	T0		
Treatment	237 ± 14		
Intradialytic	2.9 ± 0.2		
Body weight	68.5 ± 3.3		
MAP (mmHg)	101 ± 2.9		
Hematocrit (%)	38.0 ± 1.0		
Serum phosphate (mg/dL)	8.43 ± 0.2		
Kt/V	1.34 ± 0.05		
K removal (mmol)	76 ± 9	79 ± 11	
P removal (mg)	1171 ± 90 ^b	814 ± 79	

^a Values are mean ± SEM. Pre, predialysis; T0, end of session; HDF, hemodiafiltration; HD, stand hemodialysis; MAP, mean arterial pressure; K, potassium; P, phosphate. Phosphate removal in mg can be converted to mmol by dividing by 30.98.

^b $P < 0.05$ versus T0; # $P < 0.05$ versus HD.

Minutolo R et al. Postdialytic Rebound of Serum Phosphorus: Pathogenetic and Clinical Insights. JASN 13: 1046–1054, 2002

PERSPECTIVAS DE FUTURO EN HEMODIALISIS

- Microelectrónica y Nefrología:
 - Monitorización señales en línea
 - Perfiles de sodio
 - Biocompatibilidad
 - Nueva composición Líquidos de diálisis
 - Cambios en Diseño “geométrico” de dializadores
 - Diálisis “sin Membrana”: flujo “turbulento” vs “laminar”.
 - → Diálisis más FISIOLÓGICA

PERSPECTIVAS DE FUTURO EN DIALISIS PERITONEAL

- Preservación de la Función Renal Residual
- Protección del Peritoneo
- Nuevos líquidos/soluciones: Icodextrina
- Prevención Peritonitis
- Desnutrición:
 - Suplementos nutricionales
 - Estimulantes del apetito
 - Anabolizantes
 - Moduladores de caquexia



6. INMUNOSUPRESIÓN.
TRASPLANTE.

INMUNOSUPRESION Y TRASPLANTE RENAL

■ Inmunosupresión:

- Inhibidores Señal Proliferación (siro-everolimus, inhib. m-TOR), FTY-720, LEA (belatacept) , xenobióticos

■ Xenotrasplante

■ Clonación:

- “Stem cells in Organ Maintenance & Repair”
- “Stem cells, cloning & therapy: promise, problems, reality”

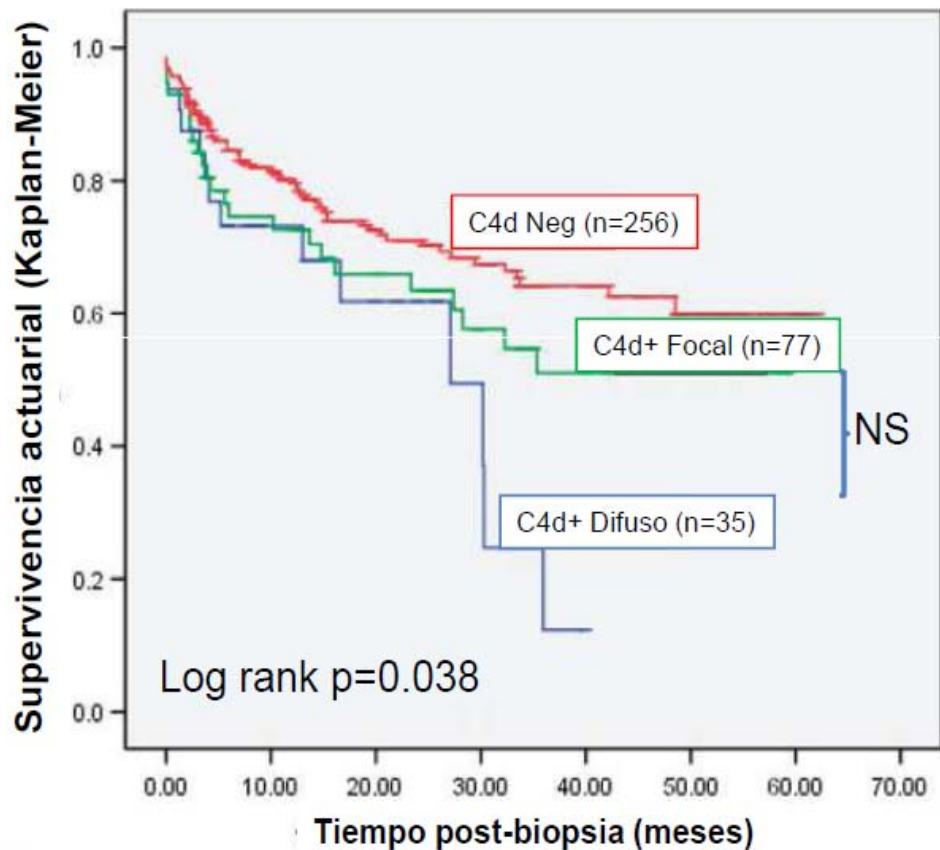
■ “**Growing kidney**”: developing “metanephros”

→ evitar el Rechazo

INMUNOSUPRESION Y TRASPLANTE RENAL

- TR en receptores VHC +. Inf γ - ribavirina.
- Nivel de donación. Calidad del donante (acd. Circulación, AVC, donante subóptimo).
- Donación y Etica. Comercio de órganos. Declaración de Estambul.
- TR de donante vivo “cruzado”.

C4d POSITIVO FOCAL VS DIFUSO



TRATAMIENTO DEL RCH CON INMUNOGLOBULINAS IV-RITUXIMAB

Serie	N	IgIV	Rituximab	Resultado
Billing et al ¹	6	1 g/kg semanal 4 semanas	375 mg/m ² semanal	Positivo en 4 casos pero sin respuesta en los 2 con GT más severa y C4d más intenso
Fehr et al ²	4	0.4 g/kg diario días 2-5	375 mg/m ² solo 1 dosis	Mejoría funcional en los 4, que se mantuvo en 3 (1 RAH)
Jordan et al ³	2	Sin especificar dosis	Sin especificar dosis	Descenso de tasa de AcDE y leve disminución de proteinuria

¹Transplantation 2008;86:1214-21; ²Transplantation 2009;87:1837-41; ³Pediatr Nephrol 2010;25:2035-48

PREVENCIÓN del RCH CON PROTOCOLOS ESPECÍFICOS DE INMUNOSUPRESIÓN: **BORTEZOMIB**

- Solo Bortezomib 1.3 mg/m² en 4 dosis separadas 3 días

CASO	Años TR	AcDE anti-HLA	Biopsia	Crs pre-Tx
1	2	DR52	glomerulitis, capilaritis, C4d-	Estable
2	1	DQ7	capilaritis, IFTA-2, C4d3+	Estable
3	3	A3	capilaritis, IFTA-2, C4d-	Elevación
4	1	DQ6 y DR51	glomerulitis, capilaritis, C4d3+	Estable

NINGÚN EFECTO SOBRE LOS ANTICUERPOS DONANTE-ESPECÍFICOS

PREVENCIÓN del RCH CON PROTOCOLOS ESPECÍFICOS DE INMUNOSUPRESIÓN: **ECULIZUMAB**

- Eculizumab: Bloqueante del C5 del complemento
- n=16 (TR con prueba cruzada +)
- Dosis el día del TR y semanal x4 o hasta 9 dosis si persiste XM+
- Biopsias de protocolo o por indicación (n=107)
- **INEFICACIA:** 37% (n=6) mostraron Rechazo Crónico Humoral a una media de 3.8 meses post-TR:
 - Glomerulopatía del trasplante (n=2)
 - Multilaminación membrana basal (n=1)
 - Inflamación-capilaritis (n=3)

CONCLUSIONES

- El RCH del injerto renal es una entidad **cada vez mejor definida y de importancia creciente** como causa de pérdida del injerto.
- El desarrollo de **Ac donante-específicos de novo** produce inflamación y daño microvascular progresivo, proceso difícilmente reversible.
- **Nuevos avances en el análisis histopatológico y transcriptómico**, pueden mejorar nuestra capacidad diagnóstica y preventiva.
- La mejor **prevención** en el paciente no sensibilizado pretrasplante es inmunosupresión adecuada y monitorización estrecha; en el paciente sensibilizado, puede ser útil un protocolo post-trasplante basado en IgIV-Plasmaféresis y rituximab, aunque nuevas estrategias están en pleno desarrollo.
- Es esencial llevar a cabo **ensayos terapéuticos** de calidad

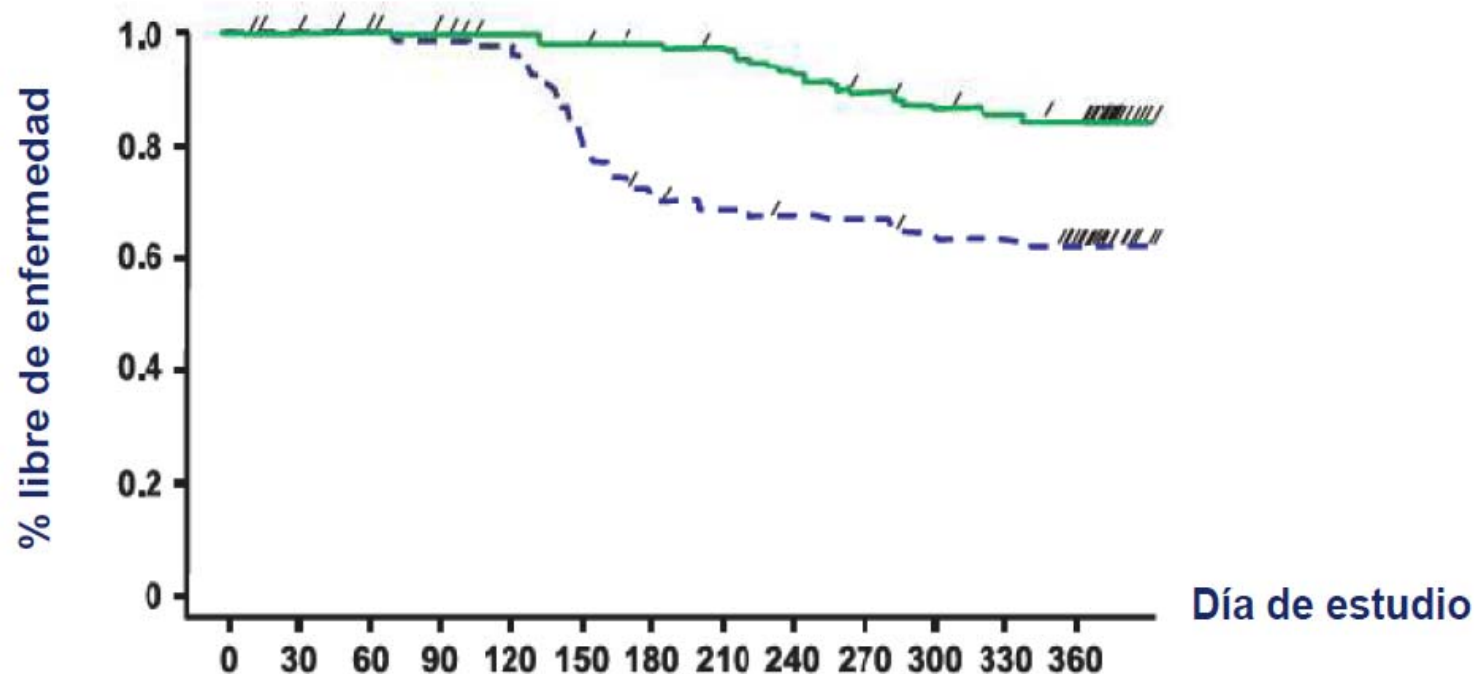
¿Cuánto debe durar la profilaxis antivírica frente a CMV en los pacientes de “alto riesgo” (D+/R-)?

ESTUDIO IMPACT: VGCV 100 vs. 200 DÍAS

- Estudio multicéntrico, randomizado, doble-ciego.
- Receptores renales adultos de “alto-riesgo” (D+/R-).
- Valganciclovir (VGCV) 900 mg/ día 200 vs. 100 días.
- Eficacia: Enfermedad por CMV en el primer año.

¿Cuánto debe durar la profilaxis antivírica frente a CMV en los pacientes de “alto riesgo” (D+/R-)?

Probabilidad de padecer enfermedad por CMV



Humar A. Am J Transplant 2010; 10:1-10.



8. INVESTIGACION

PROGRESIÓN Y REGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

MOLÉCULAS IMPLICADAS EN NEFROPROTECCIÓN.

- 1.-**LIM proteína Hic 5**: Su déficit promueve la apoptosis de las células mesangiales
- 2.-**Proteína morfogénica de hueso-7 (BMP-7)**: Protege el fenotipo del podocito frente a la apoptosis
- 3.-**Ecto-5´ nucleotidasa**: Genera adenosina tisular que protege al riñón frente a la isquemia
- 4.-**Proteína C activada**: Efectos antiinflamatorios. ↓ECA y All
- 5.-**VEGF 121**: Protege al riñón de la isquemia
- 6.-**Factor nuclear de activación celular**: Regenera el epitelio tubular
- 7.-**UPAR**: Contribuye a la reparación renal

REGRESIÓN-REGENERACIÓN

Crecer de nuevo o reparar: potenciales terapias regenerativas para el riñón

- 1.-Reparación del riñón *in situ* a través del reclutamiento y diferenciación de células de médula ósea (**Tubulogénesis** en el riñón adulto)
- 2.-Desdiferenciación / Rediferenciación controlada
- 3.-Reparación *ex vivo* mediante terapia con células madre, incluidas opciones de células autólogas y no autólogas (**Oct-4** nuevo marcador de células madre en riñón adulto)
- 4.-Creación y reemplazamiento del órgano completo a través de la **bioingeniería**

XXXII Congreso Nacional de la SEMI

del 26 al 28
de Octubre
2011

XIV Congreso de la
Sociedad Canaria de Medicina Interna
Costa Meloneras

Palacio de Congresos y Exposiciones
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria. Las Palmas



MUCHAS GRACIAS

*Novedades en la
Práctica Clínica.
Lo último en
NEFROLOGIA*

Alberto Martínez Castela
Hospital Univ. Bellvitge
Hospitalet. IDIBELL.
Barcelona.

CONCLUSIONES sobre el MMF

Ensayos Clínicos: No hay diferencias entre el tratamiento estándar con prednisona + ciclofosfamida IV y el tratamiento con prednisona +MMF 3g/día

Meta-análisis y revisiones sistemáticas: No hay diferencias en eficacia y mejor perfil de seguridad para MMF en algunos efectos secundario como leucopenia, alopecia y amenorrea, pero no en infecciones

El MMF es tan eficaz como la CYC en el tratamiento de Nefritis lúpica por lo que es una buena alternativa de la CYC en el tratamiento de inducción de la nefropatía lúpica III, IV y V

CONCLUSIONES

Ensayos Clínicos: en el análisis preliminar del **RCT LUNAR** no hay diferencia entre el tratamiento con micofenolato 3 g + pd y MMF 3g +rituximab +pd con una eficacia menor del 50%.

Otros estudios de series de casos no controlados la efectividad del rituximab es entre el 66 y el 100 % de respuesta con RC >30%

Meta-análisis y revisiones sistemáticas: de 188 casos (35 artículos) el rituximab tiene una eficacia elevada con una respuesta del 91% y 66% de RC

Trasplante alogénico de células embrionarias mesenquimales

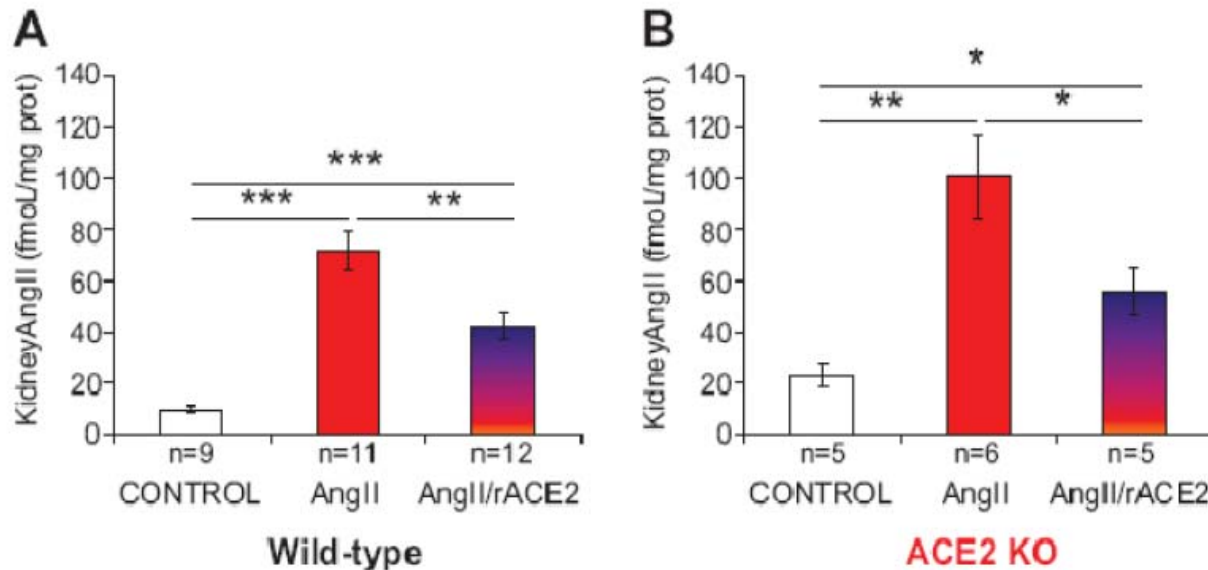
Estudio	Clase	Sujetos	Fármacos	Resultados
1.Liang J <i>et al.</i> MSCT	Prospectivo piloto	15 NL refractaria	20-30 mg/d + CYC 0,4 g/15d 6-36 meses 5 pacientes MMF 1g/d	Mejoría de la proteinuria
2.L. Sun	Revisión	145 asiáticos	MSCT	87% Remisión inicial

De momento no hay evidencia a largo plazo que avalen el uso de esta alternativa terapéutica. A corto plazo el efecto podría ser atribuido al tratamiento inmunosupresor concomitante en el trasplante

El sistema renina-angiotensina, ¿hasta dónde se expande?, ¿es posible bloquearlo?
Dr. Javier Nieto Iglesias

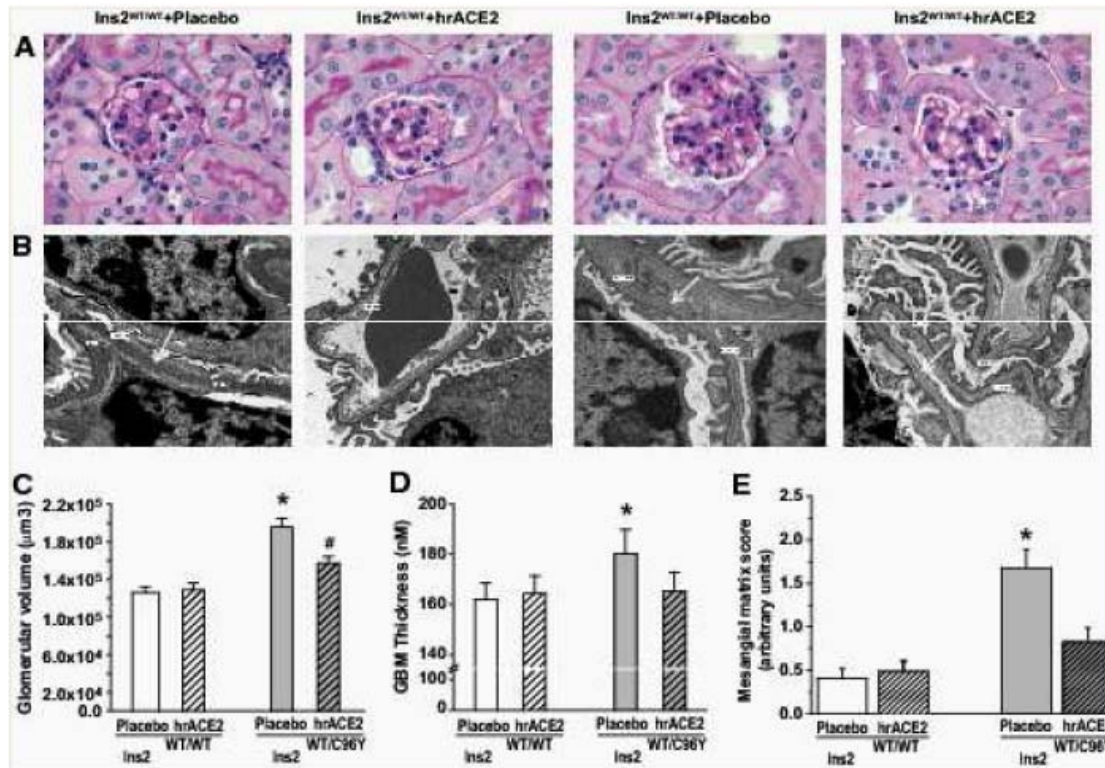
Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant ACE 2

Prevention of angiotensin II-dependent hypertension



El sistema renina-angiotensina, ¿hasta dónde se expande?, ¿es posible bloquearlo?
 Dr. Javier Nieto Iglesias

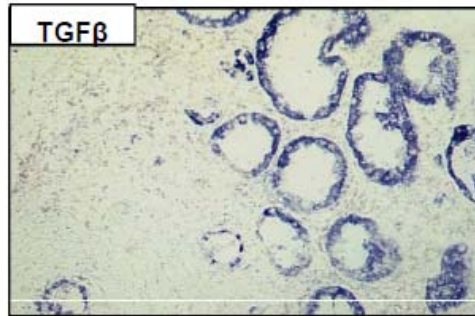
HuR ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy



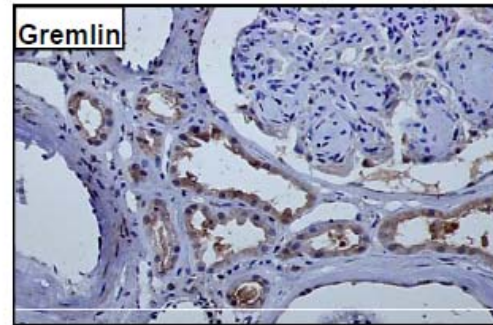
© 2010 by the American Diabetes Association, Inc.

Oudit, G. et al. *Diabetes*. 2010; 59(2): 529-538

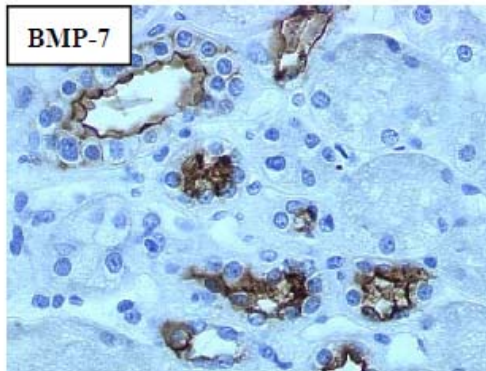
Profibrogenic proteins (TGF-B and Gremlin) are increased and repair proteins (BMP-7) decreased in diabetic nephropathy



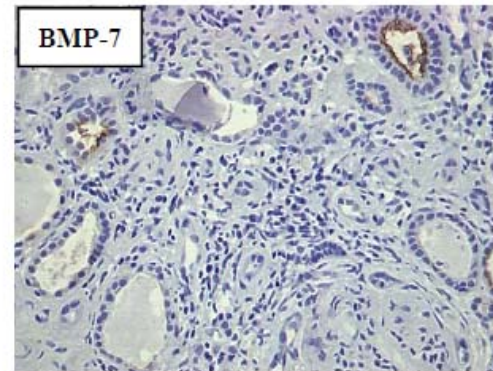
Diabetic nephropathy



Diabetic nephropathy

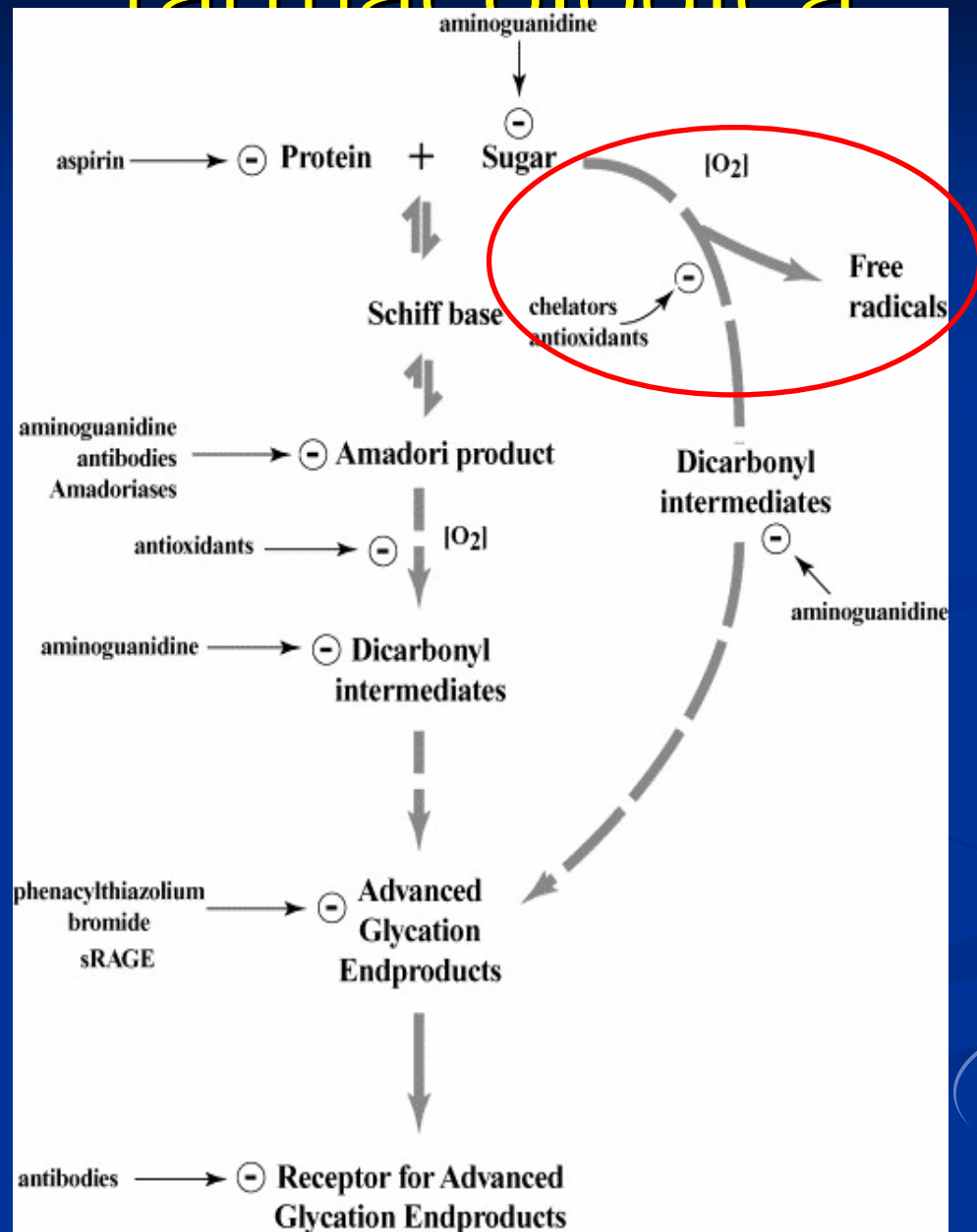


Normal kidney

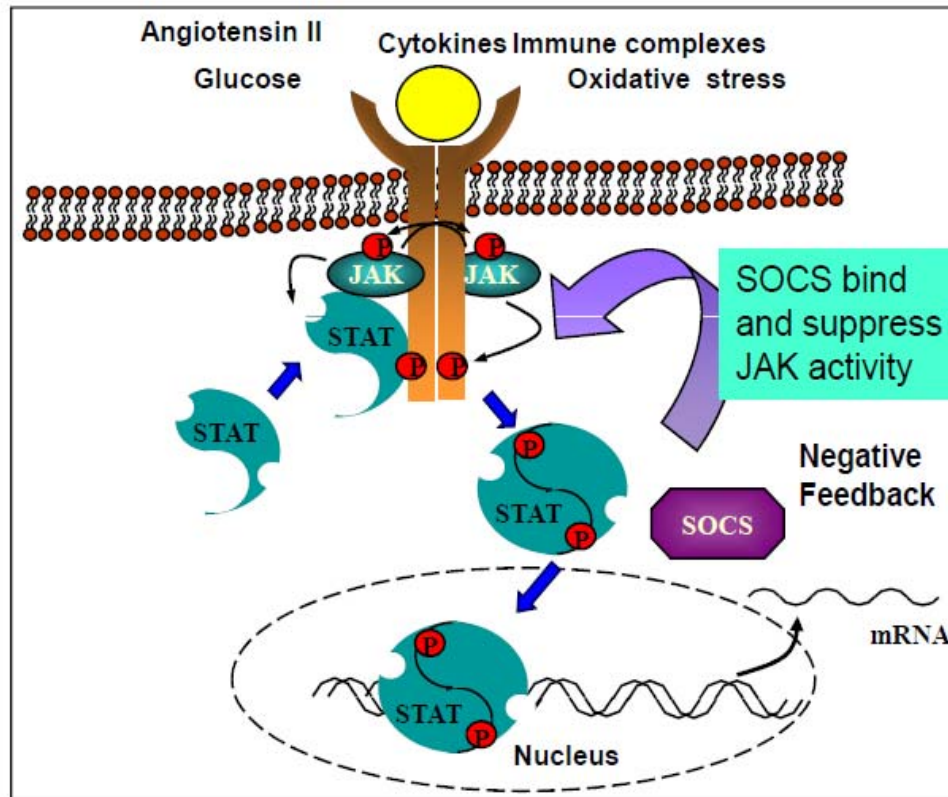


Diabetic nephropathy

Potenciales puntos de intervención farmacológica

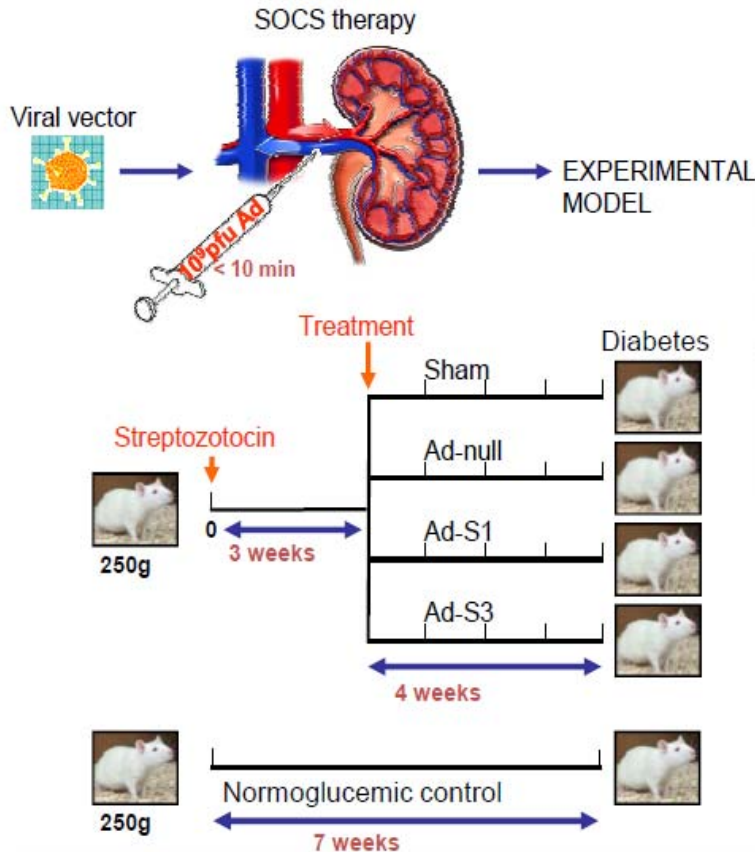


Inhibition of **JAK/STAT** pathway in diabetic nephropathy

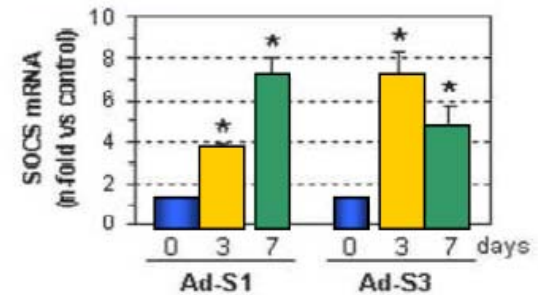
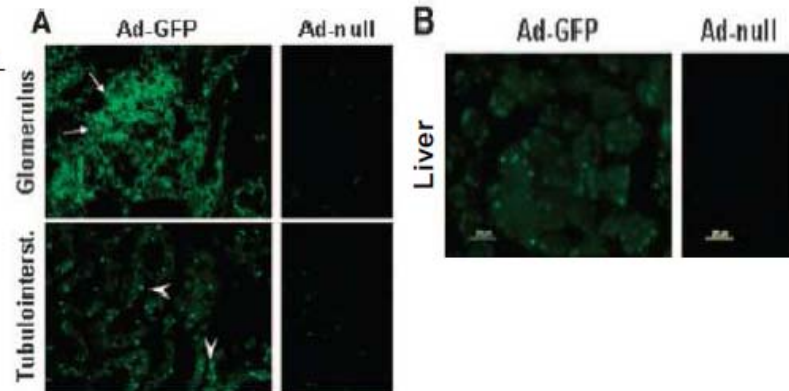


- Cell activation
- Cell proliferation
- Inflammation
- Matrix synthesis

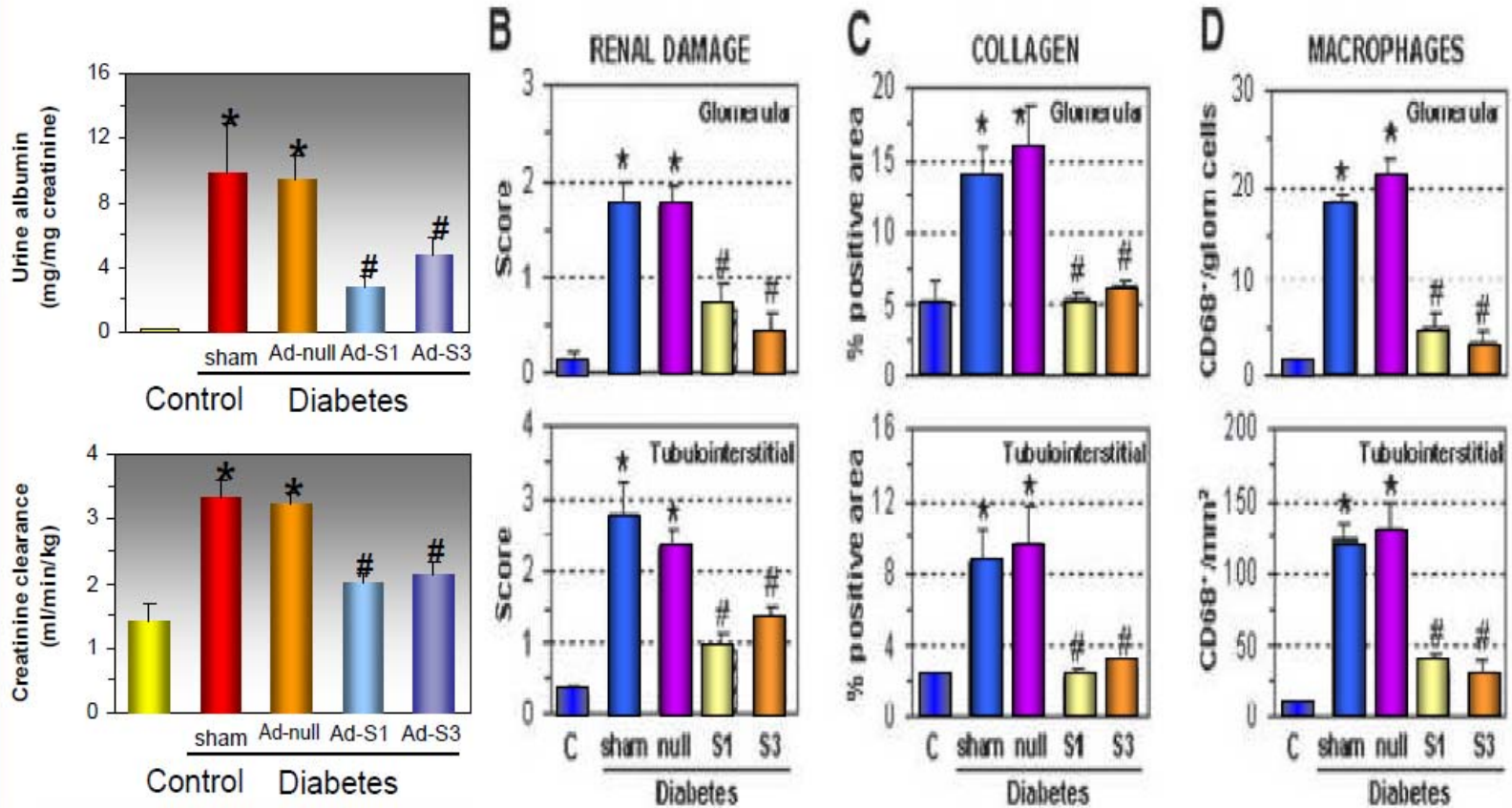
SOCS gene therapy abrogates diabetic nephropathy



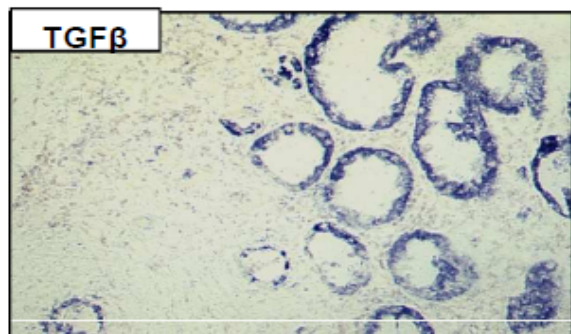
Adenovirus-mediated gene delivery increases SOCS expression in control rats



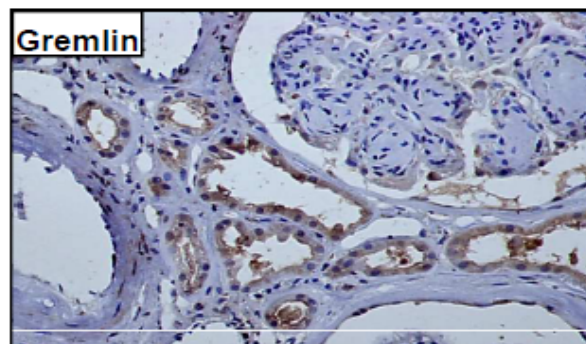
SOCS overexpression reduces proteinuria and renal lesions



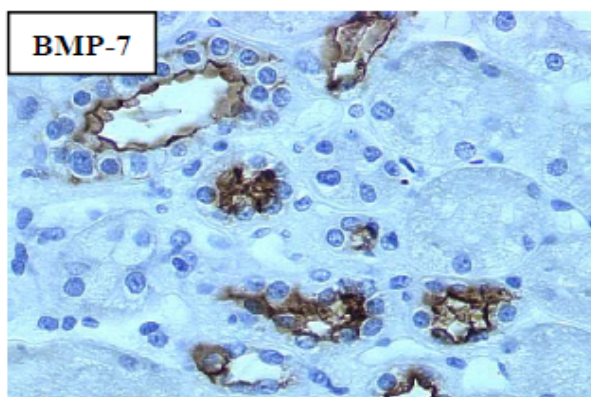
Profibrogenic proteins (TGF-B and Gremlin) are increased and repair proteins (BMP-7) decreased in diabetic nephropathy



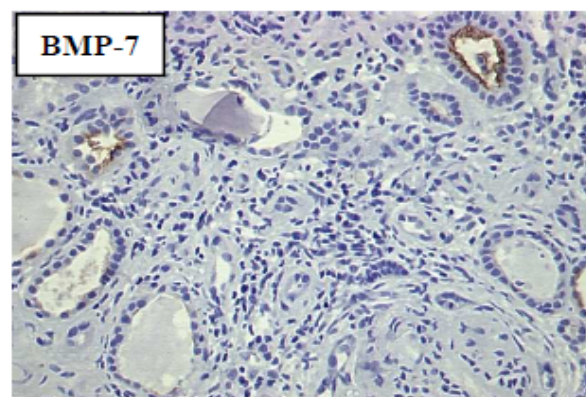
Diabetic nephropathy



Diabetic nephropathy



Normal kidney



Diabetic nephropathy