

86

**INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA CAPACIDAD PROLIFERATIVA DE LAS CELULAS PARATIROIDES.**

Bas A., Garfía B., Bas S., Almadén Y., Canalejo A., Aguilera E., Rodríguez M. Unidad de Investigación, Servicio de Nefrología del H. U. Reina Sofía y Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba.

Pacientes en hemodiálisis de edad avanzada muestran niveles de PTH relativamente bajos respecto a pacientes jóvenes. Es posible que la capacidad proliferativa de las células paratiroides disminuya con la edad avanzada.

El objetivo del presente estudio es determinar si la capacidad proliferativa de las células paratiroides cambia con la edad en la insuficiencia renal aguda.

Para ello se utilizaron como modelo experimental dos grupos de ratas hembras: adultas-jóvenes (2 meses) y de edad avanzada (12 meses). En ambos grupos se realizó bien nefrectomía total (NXT) u operación sham (SH). Después de 48 horas las ratas se sacrificaron y se extrajo la sangre para realizar la medición de: calcio iónico (Ca-i), fósforo (P) y hormona paratiroidea (PTH). Asimismo, se extrajeron las glándulas paratiroides y se analizó mediante Citometría de flujo la capacidad proliferativa (% células en fase S).

Los resultados obtenidos fueron:

EDAD	Grupo	Ca-i (mM)	Proliferación (% Fase S)	P (mg/dL)	PTH (pg/mL)
2 meses	NXT N=13	1.13 ± 0.02	2.37 ± 0.4	12.5 ± 0.9	78.7 ± 15
	SH N=12	1.23 ± 0.02	0.57 ± 0.04	3.59 ± 0.1	7.2 ± 0.3
12 meses	NXT N=17	1.06 ± 0.04	1.05 ± 0.2 *	11.8 ± 1.3	109 ± 32
	SH N=12	1.24 ± 0.02	0.52 ± 0.04	2.6 ± 0.5	6.0 ± 0.5

Los datos están expresados como media ± ES. \* p<0.05 vs NXT 2 meses. Los niveles de Ca-i, P y PTH son similares en ratas NXT de 2 y 12 meses y a su vez diferentes que en ratas SH.

Conclusión: Los resultados de este trabajo muestran que la capacidad de proliferación de las células paratiroides en respuesta a la insuficiencia renal aguda disminuye con la edad. Es posible que los niveles relativamente bajos de PTH en pacientes en hemodiálisis de edad avanzada sean consecuencia de una menor proliferación de las células paratiroides.

87

**LA HIPOCALCEMIA DISMINUYE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE CALCIO EN CÉLULAS PARATIROIDES IN VIVO.**

Garfía B., Almadén Y., Canalejo A., Cañadillas S., Aguilera-Tejero, E y Rodríguez M. Unidad de Investigación, Servicio de Nefrología de H. U. Reina Sofía y Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba.

Estudios previos demuestran que en células paratiroides el aumento de la proliferación se asocia a una disminución de los niveles de receptor de calcio (RCa). Asimismo, diferentes autores han mostrado una relación entre la disminución del calcio extracelular (Ca) y un aumento en la proliferación de dichas células.

El objetivo del presente trabajo es evaluar si la hipocalcemia, independientemente de la proliferación, regula in vivo la expresión del RCa en células paratiroides de rata, así como el papel que desempeña el calcitriol (CTR) en dicho mecanismo.

Se utilizaron ratas Wistar de 200 g de peso que fueron divididas en tres grupos. El primer grupo no sufrió manipulación alguna y fue considerado como grupo control. Al segundo grupo se le indujo un clamp hipocalcémico de seis horas de duración mediante la inyección de EDTA intramuscular, mientras que al tercero, además, se le inyectó CTR a razón de 10 pmoles cada 30 minutos intraperitonealmente. Después de seis horas los animales fueron sacrificados y se extrajo el tejido paratiroideo para el estudio del ARNm-RCa y una muestra de sangre para la medición de calcio iónico (Ca-i), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y CTR.

La medición de los niveles de ARNm-RCa normalizados frente a ARNm-Actina se realizó mediante RT-PCR.

	Control	Hipocalcemia	Hipocalcemia + 10pmol CTR/30 min.
--	---------	--------------	-----------------------------------

Ca-i (mM)	1.16±0.01	0.95±0.02 *	0.91±0.02 *
P (mg/dL)	7.56±0.50	8.52±0.38	8.72±0.35
PTH (pg/mL)	12±2	66±13 *	78±11 *
CTR (pg/mL)	178±10	244±7 *	296±8 <sup>ab</sup>
ARNm-RCa/Actina	1.02±0.10	0.54±0.05 *	0.40±0.04 *

Los datos están expresados como media ± ES. a: p<0.05 vs Control, b: p<0.05 vs Hipocalcemia. La proliferación (porcentaje de células en fase S del ciclo celular) no aumentó en las células paratiroides tras una hipocalcemia de seis horas de duración. Los niveles de ARNm-RCa/Actina se correlacionaron significativamente con los niveles séricos de CTR (r = - 0.753, p = 0.005, n = 15). Experimentos adicionales para determinar la secuencia de cambios en la expresión del RCa en el tiempo demostraron que la disminución del ARNm-RCa en células paratiroides sometidas a hipocalcemia es estadísticamente significativa después de tan solo la primera hora de experimento. Conclusión: In vivo la hipocalcemia disminuye los niveles de ARNm-RCa en glándulas paratiroides.

88

**RELACIÓN ENTRE LA SECRECIÓN DE PTH Y LOS NIVELES DE ARN MENSAJERO DE RECEPTOR DE CALCIO EN GLÁNDULAS PARATIROIDES HIPERPLÁSICAS HUMANAS. ESTUDIOS IN VITRO.**

Cañadillas MS, Almadén Y, Canalejo A, Luque F, Garfía B, Bas A, Aguilera E, Rodríguez M. Unidad de Investigación, Servicio de Nefrología de H.U.R. Sofía y Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba.

En paratiroides de pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario severo (HPT2<sup>o</sup>) se ha descrito una disminución en los receptores de calcio (RCa). En estos pacientes existe un control inapropiado de la secreción de PTH por calcio (Ca). Aunque este defecto de control de la secreción de PTH se ha atribuido a la falta de RCa, no existen datos que demuestren que la disminución de RCa sea directamente responsable de la respuesta secretora al Ca.

El objetivo del presente trabajo es evaluar: 1) Si en paratiroides hiperplásicas de pacientes con HPT2<sup>o</sup> la regulación de la secreción de PTH por Ca depende de los niveles de ARN mensajero de RCa (ARNmRCa) y 2) Si la tasa de secreción de PTH está afectada por la expresión de ARNmRCa. Se utilizaron glándulas paratiroides hiperplásicas procedentes de pacientes con HPT2<sup>o</sup>. Las glándulas se cortaron en trocitos de 1mm<sup>3</sup> y se separaron en dos alícuotas: una para la determinación de ARNmRCa y ARNmVDR, y otra para medir la secreción de PTH in vitro. Estas últimas tras su estabilización (PTH basal) fueron cultivadas en una concentración de Ca = 0.6mM durante una hora y a continuación transferidas a Ca=1.25mM durante una hora adicional. La PTH secretada fue determinada por I.R.M.A. Los niveles de ARNmRCa y ARNmVDR, normalizados frente a ARNm-Actina, fueron medidos por RT-PCR. El valor medio de ARNmRCa/ ARNmActina en las paratiroides estudiadas fue 6.5. Las glándulas se separaron en dos grupos, las que tenían ARNmRCa/ ARNmActina menor que 6.5 y mayor que 6.5.

Grupos (según nivel de ARNmRCa)	> 6.5	< 6.5
ARNmRCa/Actina	11.11+/- 0.48	3.1+/- 0.23 *
% Inhibición de secreción PTH en Ca=1.25mM	59.2+/- 5.1	100.4+/- 8.1 *
PTH basal (pg/µg prot)	248.3+/- 5.2	623.1+/-99.2 *

Los datos son media +/- SE. \* p<0.05 vs > 6.5

Estos resultados demuestran que en tejido hiperplásico procedente de enfermos con HPT2<sup>o</sup>, la disminución en el ARNmRCa se asocia con 1) Reducción de la respuesta secretora de PTH al Ca y 2) Aumento de la tasa de secreción de PTH (corregida para una cantidad determinada de tejido paratiroideo). La alteración en el control de la secreción de PTH por Ca y la tasa de secreción de PTH no se correlacionaron con los niveles de ARNmVDR / ARNmActina.

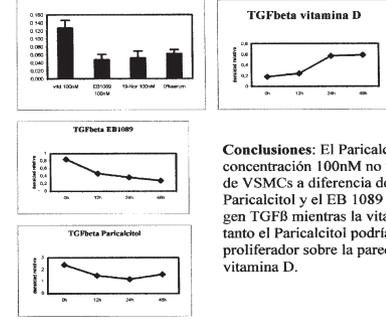
89

**EFFECTO DIFERENCIAL DE LA VITAMINA D Y SUS ANÁLOGOS EN LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR (VSMCs)**

Cardus A<sup>1</sup>, Parisi E<sup>1</sup>, Muray S<sup>2</sup>, Gallego C<sup>2</sup>, Aldea M<sup>2</sup>, Fernández E<sup>1,2</sup>.  
<sup>1</sup>Departamento de Medicina de la Universidad de Lleida. <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Universidad de Lleida. <sup>3</sup>Servicio de Nefrología del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

Observamos previamente que la vitamina D estimula la proliferación de VSMCs. Este aspecto no se ha analizado en los análogos de la vitamina D.

**Objetivo:** Analizar si el Paricalcitol (19-nor-1<sup>25</sup>-dihydroxyvitamin D2) y el EB 1089 (análogo experimental como anticanceroso) se comportan de forma diferente que la vitamina D respecto a la proliferación y la expresión de los genes TGFβ y p21 en VSMCs. **Material y métodos:** A partir de cultivo primario de VSMCs, obtenidas de aorta de rata Sprague-Dawley, estudiamos la proliferación celular inducida por diferentes concentraciones de vitamina D, Paricalcitol y EB1089 mediante la incorporación de BrdU. Además se realizó un estudio funcional de la vía de señalización mediada por el VDR mediante el análisis RT-PCR de la expresión de genes regulados a nivel transcripcional por el propio VDR ( TGFβ y p21). **Análisis estadístico:** ANOVA a nivel factorial. Datos expresados en medias ± SD. **Resultados:** Se encontró diferencias significativas en la incorporación de BrdU entre la vitamina D y los dos análogos a una concentración de 100nM (p: 0.000). La proliferación de VSMCs fue significativamente menor con los análogos (Fig.1). No se encontraron diferencias a una concentración de 10nM. En el estudio funcional se encontró una disminución de la expresión del gen TGFβ con ambos análogos respecto a la vitamina D (Fig.2, 3 y 4). La expresión del gen p21 no se modificó en ninguna de los casos.



**Conclusiones:** El Paricalcitol y el EB 1089 a concentración 100nM no modifican la proliferación de VSMCs a diferencia de la vitamina D. El Paricalcitol y el EB 1089 disminuyen la expresión del gen TGFβ mientras la vitamina D la incrementa. Por tanto el Paricalcitol podría tener un menor efecto proliferador sobre la pared de los vasos que la vitamina D.

**EL CALCITRIOL ESTIMULA LA PROLIFERACIÓN DE CELULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR (VSMCs)**

Cardus A<sup>1</sup>, Parisi E<sup>1</sup>, Muray S<sup>2</sup>, Gallego C<sup>2</sup>, Aldea M<sup>2</sup>, Fernández E<sup>1,3</sup>.  
<sup>1</sup>Departamento de Medicina de la Universidad de Lleida.<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Universidad de Lleida.<sup>3</sup>Servicio de Nefrología del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

El calcitriol (1,25 OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) a elevadas dosis se usa para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la IRC. El efecto directo del calcitriol en la proliferación de VSMCs no esta bien establecido.

**Objetivo:** Analizar si el calcitriol modifica la proliferación y la expresión de genes regulados a nivel transcripcional por el receptor de la vitamina D (VDR) en VSMCs.  
**Material y métodos:** A partir de cultivo primario de VSMCs, obtenidas de aorta de rat Sprague-Dawley, estudiamos la proliferación celular inducida por diferentes concentraciones de vitamina D y factores tróficos (FGF y EGF) mediante la incorporación de BrdU y el contenido de DNA y fases del ciclo celular por citometría de flujo. También se realizó un estudio funcional de la vía de señalización mediada por el VDR mediante el análisis RT-PCR de la expresión de genes regulados a nivel transcripcional por el propio VDR ( TGFβ, p21 y VDR). **Estadística:** ANOVA.  
**Resultados:** Se observó una entrada en fase S a las 16 horas de añadir calcitriol al cultivo con factor trófico (FGF). Mediante la incorporación de BrdU (fig.1) se encontraron diferencias en la estimulación de la proliferación al aplicar al cultivo factores de crecimiento y de manera dosis dependiente al añadir diferentes concentraciones de calcitriol (p<0.000). Respecto al estudio funcional al añadir calcitriol (100mM) al cultivo se observaron cambios en la expresión de VDR (fig.2) y de TGFβ. No existieron cambios en la expresión del gen p21.

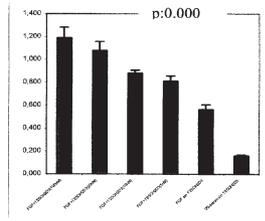


Fig.1

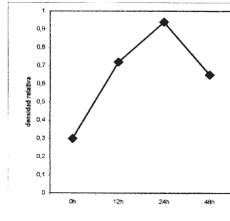


Fig.2

**Conclusiones:** El calcitriol tiene un efecto directo dosis dependiente inductor de la proliferación de VSMCs.

**INHIBICIÓN DEL ARNm DE PTH INDUCIDA POR ALUMINIO EN PRESENCIA DE HIPOCALCEMIA: LA BASE PARA ESTUDIOS TRANSCRIPCIONALES**

Ignacio González-Suárez, Manuel L. Naves, María T. Fernández-Coto, José I. Fernández-Martin, y Jorge B. Cannata. Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias.

En estudios previos hemos descrito que el aluminio (Al) era capaz de inhibir la síntesis de ARNm de PTH en ratas con Insuficiencia Renal Crónica. Sin embargo, aun se desconoce si esta inhibición es un mecanismo pre o post-transcripcional. El objetivo del presente estudio fue el establecimiento de un modelo de cultivo de tejidos *in vitro*, capaz de reproducir los resultados obtenidos *in vivo*, que nos permita llevar a cabo futuros estudios a nivel transcripcional.

El estudio se llevó a cabo en glándulas paratiroides extraídas de 40 ratas con función renal normal cultivadas *in vitro*. Las 2 glándulas de cada rata fueron extraídas e inmediatamente depositadas en dos pocillos diferentes (Una en cada pocillo). Cada experimento se llevó a cabo utilizando las glándulas de 5 ratas (5 glándulas en cada pocillo). Las glándulas se lavaron durante 10 horas en un medio preparado en nuestro laboratorio (Hepes 25 mM, glucosa 12 mM, L-glutamina 4 mM, piruvato sódico 1 mM, BSA 0,1%, insulina 0.1 U/mL, penicilina 100 U/mL, estreptomina 100 U/mL, NaCl 125 mM, KCl 5.9 mM, MgCl<sub>2</sub> 0.5 mM, CaCl<sub>2</sub> -0,65 ó 1.4 - mM y P 1 mM a pH=7,4).

Durante el período de lavado, se cambio el medio cada 2 horas. Tras 10 horas de lavado las glándulas se incubaron 24 horas a 37°C en un medio que contenía suero de rata saturado de Al (Al=55µM) o suero de rata sin Al (control). Dado que el Ca es un potente regulador de la síntesis y liberación de PTH, y que por tanto podría enmascarar los efectos del Al, los experimentos se realizaron a dos concentraciones de Ca distintas (0,65 y 1,4mM). Se determinó Ca iónico, P y PTH intacta en el medio de cultivo, así como el ARNm de la PTH en las glándulas paratiroides. La PTH intacta se midió mediante RIA (Nichols Institute®) y el ARNm de PTH se midió mediante Northern-blot utilizando una sonda de ADNc específica. Como control del modelo de cultivo las glándulas se cultivaron con un medio que contenía 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (10<sup>-8</sup>M) o etanol (control) a las dos concentraciones de Ca utilizadas.

El Al provocó un descenso en la expresión de PTH del 60% a una concentración de Ca 0,65 mM. Sin embargo, no se observaron cambios en la expresión del gen cuando la concentración de Ca en el medio de cultivo fue de 1,4 mM. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> fue capaz de inhibir la expresión de PTH con ambas concentraciones de Ca, no obstante este efecto fue mayor cuando la concentración de Ca en el medio de cultivo fue de 0,65 mM (56% de reducción) que cuando fue de 1,4 mM (35% de reducción). En ningún caso se encontraron diferencias en los niveles de Ca y P entre las glándulas tratadas y sus controles.

Estos resultados demuestran por primera vez *in vitro* y de forma reproducible que el Al es capaz de reducir la síntesis de PTH estimulada por Ca bajo y permite iniciar estudios transcripcionales con técnicas de *Run-on*. Además estos hallazgos sugieren que la heterogeneidad o falta de resultados referidos en estudios previos se pueden haber debido a incrementos de Ca no controlados.

**RESPUESTA AL CALCITRIOL DE GLÁNDULAS PARATIROIDES EN CULTIVO. ¿ESTÁ DICHA RESPUESTA MEDIADA POR LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR)?**

D. Álvarez Hernández, M. Naves, I. Santamaría, J. Menárguez<sup>1</sup>, C. Falero<sup>1</sup>, J. Anguita<sup>1</sup>, V. Torregrosa<sup>1</sup>, JB Cannata. <sup>S<sup>o</sup> Metabolismo Óseo y Mineral. I. Reina Sofía de Investigación. H.C.A. Oviedo. <sup>2</sup>H.G.U Gregorio Marañón. Madrid. <sup>3</sup>Hospital Clínico. Barcelona. España.</sup>

Existen estudios contradictorios en relación al papel que podrían jugar los polimorfismos genéticos del VDR en la modulación de la respuesta de la glándula paratiroides.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la respuesta al calcitriol y su relación con los polimorfismos genéticos del VDR, en tejido paratiroideo cultivado *in vitro* procedente de pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

Se utilizó un modelo puesto a punto recientemente que permite estudiar hasta 96 horas la respuesta de las glándulas paratiroides a distintos estímulos. Se usaron 29 glándulas paratiroides provenientes de 27 pacientes paratiroidectomizados (13 hombres y 14 mujeres). Cada glándula se trocó en fragmentos de 1 mm<sup>3</sup> que se cultivaron durante 60 horas con las dos concentraciones de calcitriol que más se acercan al rango farmacológico de utilización clínica (10<sup>-9</sup> M y 10<sup>-8</sup> M). La secreción de PTH se comparó con la obtenida por un control cultivado sin calcitriol. Se extrajo DNA de cada fragmento para normalizar la cantidad de hormona secretada y determinar 4 polimorfismos diferentes del VDR (*Apal*, *Bsm1*, *Taq1* y *Fok1*).

Los resultados indican que las glándulas paratiroides en cultivo responden a calcitriol de manera dosis dependiente. Los porcentajes de secreción comparados con el control (100%) fueron: 69±28% rango (3-100) y 46±19% rango (8-78) para calcitriol 10<sup>-9</sup> M y 10<sup>-8</sup> M respectivamente (p=0.004).

La tabla muestra las frecuencias genotípicas y la respuesta al calcitriol para cada polimorfismo. Los porcentajes indican la secreción de PTH respecto al control cultivado sin calcitriol. Ninguno de los polimorfismos mostró diferencias significativas en la reducción de la secreción de PTH con ninguna de las concentraciones utilizadas.

Genotipo y Frecuencia	calcitriol 10 <sup>-9</sup> M		calcitriol 10 <sup>-8</sup> M	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
AA (18.2%)	66±10%	52±6%	TT (34.8%)	49±29%
Aa (59.1%)	51±27%	36±18%	Tt (52.2%)	58±26%
aa (22.7%)	62±36%	55±18%	tt (13.0%)	76±2%
BB (14.3%)	66±16%	52±6%	FF (33.3%)	54±25%
Bb (64.3%)	56±25%	41±22%	Ff (59.3%)	64±21%
bb (21.4%)	58±31%	54±16%	ff (7.4%)	32±20%

En resumen, las glándulas paratiroides cultivadas *in vitro*, procedentes de pacientes con hiperparatiroidismo secundario, responden al calcitriol usado en dosis farmacológicas reduciendo su secreción. El amplio rango de respuesta observado entre las distintas glándulas no se puede explicar por diferencias en los polimorfismos genéticos del VDR. Estos resultados sugieren que los polimorfismos genéticos del VDR no juegan un papel importante en la modulación de la respuesta en las glándulas paratiroides.

**EL ALTO FÓSFORO EN LA DIETA DISMINUYE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE CALCIO EN CORTEZA RENAL.**

Garfía, B., Almadén, Y.; Canalejo, A.; Cañadillas, S.; Aguilera-Tejero, E. y Rodriguez, M. Unidad de Investigación. Servicio de Nefrología de H. U. Reina Sofía y Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba.

Estudios previos han demostrado que, en ratas con fallo renal crónico (FRC), existe una disminución en la expresión renal del receptor de calcio (Rca). Esta disminución podría contribuir al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (HPT<sup>2o</sup>). Dado el papel crucial de la retención de fósforo (P) en la patogénesis del HPT<sup>2o</sup>, es importante evaluar el efecto de la dieta de alto P sobre el Rca renal en ratas con FRC. El estudio fue llevado a cabo en ratas Wistar de 200 g de peso sometidas a operación Sham (Sh) o a nefrectomía ¼ (Nx). Cada grupo de ratas fue separado en tres subgrupos que recibieron dietas con 0.6% de Ca y un contenido en P de: 1.2% (DAP), 0.6% (DNP) y 0.3% (DBP) respectivamente. Después de dos semanas las ratas fueron eutanasiadas, se extrajo la sangre para la medición de creatinina (Cr), calcio iónico (Ca-i), P, calcitriol (CTR) y hormona paratiroidea (PTH) y la corteza renal para medir de los niveles de ARNm-RCa normalizados frente a ARNm-Actina.

	Cr (mg/dL)	Ca-i (mM)	P (mg/dl)	CTR (pg/mL)	PTH (pg/mL)	Corteza Renal (ARNm RCa/Actina)
ShDAP N=10	0.59±0.04	1.23±0.01	6.49±0.28	183±9	69±10	0.36±0.04
ShDNP N=10	0.60±0.01	1.25±0.02	6.30±0.024	160±9	25±5 <sup>b</sup>	0.55±0.08 <sup>b</sup>
ShDBP N=10	0.57±0.02	1.28±0.02	6.59±0.20	159±8	16±3 <sup>b</sup>	0.48±0.05 <sup>b</sup>
NxDAP N=9	0.90±0.06 <sup>a</sup>	0.91±0.04 <sup>a</sup>	9.49±0.80 <sup>a</sup>	143±13 <sup>a</sup>	485±53 <sup>a</sup>	0.15±0.01
NxDNP N=10	1.10±0.08 <sup>a</sup>	1.24±0.02	6.70±0.17	165±11	96±20 <sup>ab</sup>	0.33±0.06 <sup>ab</sup>
NxDBP N=8	1.09±0.06 <sup>a</sup>	1.22±0.01	6.30±0.20	164±6	43±8 <sup>bc</sup>	0.25±0.04 <sup>ab</sup>

Todos los valores están expresados como media ± ES; a: p<0.05 vs Sham, b: p<0.05 vs DAP, c: p<0.05 vs DNP. Los niveles de ARNm-RCa/Actina se correlacionaron inversamente con los niveles séricos de PTH (r = -0.401, p = 0.002, n=57) y P (r = -0.374, p=0.004, n=57), pero no hubo correlación significativa entre ARNm-RCa/Actina y los niveles de CTR sérico.

En resumen, los resultados de este estudio muestran que:  
 1- Los niveles de ARNm-RCa descienden con la uremia en la corteza renal.  
 2- Una dieta alta en fósforo disminuye los niveles de ARNm-RCa en la corteza renal.

**EFICACIA Y TOLERANCIA DEL RENAGEL PARA EL CONTROL DE LA HIPERFOSFOREMIA RESISTENTE A LOS ESQUEMAS CLASICOS EN PACIENTES HEMODIALIZADOS. ESTUDIO MULTICENTRICO.**

J Almirall, M Vallvé, T López, A Ruiz(\*), J Llibre (\*), A Betriu (\*\*), I Naval (\*\*\*), M García . Corporació Parc Taulí, Sabadell; CETIRSA Terrassa (\*); Sistemes Renals, Lleida (\*\*); Hospital General de Manresa (\*\*\*).

El correcto control del fósforo (P) sigue presentando dificultades en muchos pacientes en diálisis, entre otras causas, por los efectos tóxicos de los quelantes habitualmente utilizados. Recientemente se dispone de un nuevo fármaco, el Renagel (R). La información del producto está limitada a unos pocos estudios clínicos, siempre por el mismo grupo de investigadores, siendo el coste un factor limitante (55.000 ptas/mes de tratamiento para una dosis media de 15 c/día). Una ventaja adicional podría ser su efecto hipolipemiante.

Con el objetivo de mejorar el control del P en los pacientes resistentes al tratamiento convencional se diseñó un estudio prospectivo de eficacia y tolerancia de este nuevo producto. Los criterios de selección fueron: pacientes con aceptable expectativa vital, bien dializados, con P > 6,5 mg/dl a pesar de una adecuada utilización de quelantes cálcicos y/o aluminicos a las dosis máximas tolerables o limitados por toxicidad. Se inició el estudio añadiendo el R (6 c/d) al tratamiento previo convencional, incrementando la dosis cada 15 días y disminuyendo progresivamente el quelante convencional más desfavorable.

Se efectuaron los siguientes controles bioquímicos: Ca y P cada 15 días, PTHi, Al, FA y perfil lipídico cada 8 semanas. Se realizó un registro de efectos secundarios y una cuantificación minuciosa de las dosis de quelantes administrados. El tiempo de seguimiento ha sido de 6 meses.

Resultados: fueron seleccionados 34 pacientes, 20 hombres y 14 mujeres (edad: 60±12). En cuanto a la tolerancia, 9 (26%) abandonaron el estudio dentro de las primeras 4 semanas por sintomatología digestiva intolerable, por lo que han sido 25 los pacientes que han seguido el protocolo y de los que se dispone de suficiente información para el estudio. De éstos, 4 (11%), han abandonado el estudio por efectos secundarios entre las 10 y 14 semanas, 11 (32%) han requerido disminuir la dosis por efectos secundarios y 10 (30%) han presentado buena tolerancia. Se ha conseguido disminuir la dosis de quelante cálcico (5,12±3,5 a 3,17±2,75 g/d) y de hidróxido de Al (2,41±1,5 a 1,53±1,7 g/d). La dosis media de R tolerable se ha estabilizado en 8,5±4,4 c/d. Respecto a los resultados analíticos globales destacamos: se ha conseguido disminuir los niveles de P: 7,4±1,6 a 5,7±1,5 p<0,05, discreta disminución del Ca sin alcanzar significación estadística (9,8±1 a 9,5±0,9) con incremento no significativo de la PTHi (210±185 a 240±207). En cuanto a los lípidos se observa una disminución del Colesterol total (168±35 a 154±35 mg/dl), LDL-C (101±38 a 85±30 mg/dl) sin cambios en las HDL-C.

Conclusión: en el grupo de pacientes con hiperfosforemia refractaria, el R ha contribuido a mejorar los controles, permitiendo disminuir la dosis de otros quelantes. Como inconvenientes destacamos un elevado número de abandonos por intolerancia digestiva y el elevado precio del fármaco, lo que obliga a una indicación selectiva.

**UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO EN PACIENTES EN HEMODIALISIS CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO SEVERO.**

JV Torregrosa, A Moreno, M Mas\*, D. Fuster\*, MJ Martínez de Osaba\* Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Medicina Nuclear\*. Hospital Clinic i Provincial. BARCELONA.

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea que actualmente se utilizan con éxito en la población general para tratar enfermedades del metabolismo osteo-mineral que cursan con pérdida de masa ósea y en trasplante para prevenir la osteopenia inducida por esteroides. Para pacientes en hemodiálisis afectados de hiperparatiroidismo de secundario severo (HPT), el uso de bifosfonatos podría constituir una herramienta terapéutica complementaria, fundamentalmente para casos con hipercalcemia en los que es difícil ajustar las dosis de Calcitriol.

**OBJETIVO:** Evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con pamidronato en un grupo de pacientes en hemodiálisis afectados de hiperparatiroidismo secundario severo no controlado en tratamiento con Calcitriol que cursen con hipercalcemia.

**PACIENTES Y METODOS.** Se estudiaron prospectivamente, previo consentimiento, trece pacientes (9 mujeres / 4 hombres) con una edad media de 64±9 años y una estancia media en hemodiálisis de 8±5 años, todos sin paratiroidectomía previa y sin antecedentes de diabetes mellitus. Los criterios de inclusión fueron: PTHi>500pg/ml, Ca >11 mg/dl y P<6mg/dl. Basalmente se efectuó valoración clínica y se determinaron valores sanguíneos de Ca, P, Fosfatasa Alcalina y PTHi, determinaciones que se repitieron mensualmente durante un año. Se realizaron radiografías de columna vertebral y densitometría ósea (DEXA) de columna lumbar y cuello femoral al inicio, a los seis meses y al año. Todos los pacientes fueron tratados con Pamidronato 60 mg i.v. cada dos meses y recibieron Calcitriol i.v. y quelantes (sales de calcio) ajustadas a los niveles sanguíneos de PTHi, Ca y P.

**RESULTADOS:** 11 pacientes (84%) presentaron aumento (p<0.01) en la DMO (total y T-score), tanto lumbar (incremento medio T-score: 68%) como femoral (incremento medio T-score 33%). Los niveles medios de PTHi descendieron de manera acusada después del tercer mes de seguimiento (pico de 1000 pg/ml) a rangos de hiperparatiroidismo moderado (460 pg/ml, p<0.001). Los niveles séricos de calcio a partir del primer mes se mantuvieron estables por debajo de 10 mg/dl, a pesar de incrementar las dosis de Calcitriol. Ninguno presentó hiperfosforemia relevante (> 6.5 mg/dl). Todos refirieron mejoría de los dolores óseos. No se registraron efectos secundarios en relación con la administración i.v. de pamidronato.

**CONCLUSION:** El tratamiento con pamidronato puede ser efectivo para controlar la hipercalcemia en pacientes en hemodiálisis. La ausencia de hipercalcemia permite optimizar el tratamiento con Calcitriol y con ello un mejor control HPT. El tratamiento con Pamidronato mejora la Densidad Mineral Ósea.

**TRATAMIENTO CON CARBONATO CALCICO EN LA INSUFICIENCIA RENAL MODERADA**

Aresté N, Amor J, Del Toro N, Cambil T\*, Salgueira M, Jiménez E, Sánchez-Palencia R, Paez C, Palma A. S. de Nefrología y M. Nuclear\* del H. Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

La retención de fósforo entre otros factores parece ser uno de los mecanismos implicados en la génesis del hiperparatiroidismo secundario. Este actuaría aumentando directamente las cifras de PTH y provocando una disminución de los niveles de calcitriol desde estadios iniciales de la insuficiencia renal.

**OBJETIVO.** Analizar el efecto sobre las cifras de PTH y calcitriol del tratamiento con carbonato cálcico durante un mes en pacientes con insuficiencia renal moderada.

**PACIENTES Y METODO.** Se estudiaron 30 pacientes (21H/9M) con una edad media de 58,5±15 años y un filtrado glomerular medio de 56,1±22 ml/min. La etiología de la IR fue la nefropatía intersticial crónica (NIC) en 10 pacientes, glomerulonefritis crónica en 10, nefroangiosclerosis en 8 y otras causas en 2. Se les trató con carbonato cálcico a dosis de 2,5 gramos/día (18 pacientes) y 5 gramos/día (12 pacientes). Se midieron los niveles de PTH, calcitriol, 25(OH)vitD3, calcio y fósforo séricos e índices urinarios Ca/creatinina (Ca/Cr), P/creatinina (P/Cr) y reabsorción tubular de fósforo (RTP) al inicio del estudio y al mes de tratamiento.

**RESULTADOS.** En el grupo tratado con 2,5 gr/día no hubo modificaciones significativas en las cifras de PTH (45,9±29 vs 54,7±50pg/ml), y calcitriol (31,6±10 vs 28,3±11pg/ml). Tampoco hubo cambios significativos en los niveles de 25(OH)vitD3, calcemia y fosforemia antes y después del tratamiento. El índice Ca/Cr aumentó al mes (0,07±0,07 vs 0,09±0,08 p<0,05) sin modificarse el índice P/Cr ni la RTP.

En el grupo tratado con 5 gr/día no se produjeron cambios significativos en la PTH (81,2±76 vs 82,6±90pg/ml) ni calcitriol (25,2±9,8 vs 21±8pg/ml). El índice Ca/Cr aumentó de forma significativa (0,05±0,03 vs 0,09±0,05 p<0,05) y el P/Cr disminuyó de igual forma (0,55±0,14 vs 0,46±0,15 p<0,05). El resto de parámetros no mostraron variaciones. Los niveles basales de 25(OH)vitD3 y calcitriol mostraron una correlación positiva (r=0,58 p<0,001) en todos los pacientes.

**CONCLUSIONES.** Nuestros pacientes con insuficiencia renal moderada presentan cifras elevadas de PTH y valores de calcitriol en el rango inferior de la normalidad. El tratamiento quelante del fósforo con carbonato cálcico no se muestra eficaz, en este estudio, en mejorar los niveles alterados de estas hormonas.

**LA DISMINUCIÓN DE LA PTH MEJORA LA ACTIVIDAD LIPOLÍTICA DE LA LIPOPROTEIN LIPASA (LPL) EN PACIENTES TRATADOS CON DIÁLISIS PERITONEAL**

Jesús Montenegro, Margarita Esteban\*, Yolanda Chico\*\*, Ramón Saracho, Isabel Martínez, Rosa I. Muñoz, Julián Ocharan. Servicios de Nefrología y Bioquímica\* del H. de Galdakao y U. del País Vasco\*\*

La LPL está disminuida en enfermos con IRC, HD y DP, contribuyendo así a la dislipemia. Se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de PTH y LPL en animales y humanos con IRC, pero no en los enfermos de HD o DP; atribuimos esta falta de relación en DP a los niveles bajos o ligeramente altos de la PTH.

Con el fin de observar la relación entre la LPL y los niveles altos de PTH y niveles bajos de PTH, se seleccionaron 18 pacientes tratados con DP con PTH altas, logrando aumentar unos niveles de PTH superiores a 350 pg/mL tras suprimir las sales de Ca y Calcitriol y dializándolos con un baño de 4 mg/dL de Ca no más de 15 días, para así lograr balances peritoneales negativos de Ca. Estas medidas eran seguras como ya habíamos demostrado previamente y servían para estimular más la PTH.

En esta situación de PTH alta se determinaron los siguientes parámetros en sangre: Ca, P, F. Alcalinas, PTH, Calcitriol, Insulina, TSH, Colesterol, Triglicéridos, lipoproteínas y apolipoproteínas. La LPL se media a los 15' de inyectar IV 50 U heparina sódica por Kg/peso. Los mismos pacientes de nuevo volvían a dializarse con un baño de Ca de 7 mg/dL y se trataba intensamente el Hiperparatiroidismo con sales de Ca y Calcitriol y ya con PTH <250 pg/mL, PTH baja, se les aplicaba el mismo protocolo anterior.

	PTH	Calcitriol	F. alcalinas	LPL	TG	HDL-C
<b>PTH alta</b>	<b>671</b>	5.2	172	<b>268</b>	172	38
<b>PTH baja</b>	<b>118</b>	13.4	145	<b>345</b>	145	43
<b>p</b>	0.0001	0.012	0.013	0.0001	0.051	0.061

En el resto de parámetros analizados no se observaron cambios importantes al bajar la PTH, incluida la insulina que permaneció con niveles altos(32). Existe una relación inversa entre la LPL y la PTH. La LPL aumenta a medida que disminuye la PTH, pero también a más calcitriol más LPL. Paralela a la corrección del Hiperparatiroidismo se observa una tendencia a mejorar el perfil lipídico y esta mejoría no está mediatizada por la Insulina ya que no cambia. La inhibición de la actividad de la LPL necesita de unos niveles de PTH muy altos, lo que pudiera explicar la dislipemia encontrada en los cuadros de Hiperparatiroidismo severo.

**CAPACIDAD DEL MIBI EN PREDECIR RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CALCITRIOL EN EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.**

MD Arenas, MT Gil, AE Sirvent, JJ Egea, J Verdú\*, A Martínez\*, J Serrano\*, O Caballero\* S Nefrología. Sanatorio Perpetuo Socorro y \* S Medicina Nuclear. H. San Juan. Alicante

Se pretende valorar la utilidad del MIBI como marcador pronóstico de respuesta al tto de las glánd. Paratiroideos (PT). Métodos: Se sigue la evolución durante 3 años de 16 pac. en HD, a los que entre 1998 y 1999 se les realizó dos estudios PT inyectando 20 mCi de Tc99-Sestabii IV: uno en tratamiento con calcitriol y quelantes del fósforo (MIBI 1), y otro intentando estimular la glánd. PT tras mantener durante una semana diálisis con baño bajo en calcio ( 2,5 mEq/l) y suspender la vitamina D y los quelantes del fósforo (MIBI 2). Se realizaron dos registros de imagen en cada estudio ( a los 15 y a los 120 minutos de la inyección con vistas del cuello y de tórax superior en posición supina). La captación de las glánd. fue interpretada por tres especialistas en medicina nuclear sin previo conocimiento de los datos de los pacientes. La áreas de captación fueron puntuadas según una escala de cruces. En ambos MIBI se midió el nivel de captación, el nº de glánd., los niveles de calcio (Ca), fósforo (P), F.Alcalina (FA) y PTHi. **Resultados:** De 18 pac estudiados, seguimos la evolución de 16, de los cuales 7 precisaron la realización de paratiroidectomía (PTX) y 9 se controlaron con tto médico. No existían diferencias significativas entre los pac. que precisaron PTX y los que se controlaron con tto médico en cuanto a edad (53,7±16,5 vs 57±15,2 años), t en HD (159,5±81,3 vs 121±97,3 meses), Ca (11,1±0,88 vs 10,5±0,9), ni P (6±1 vs 5,9±1). Los niveles de PTH (1048±314 vs 448,9±142,8, p= 0,000) y de FA (210,4±129 vs 76,3±20,9, P= 0,005) fueron significativamente superiores en el grupo de pac. que precisó PTX. La PTH aumentó significativamente tras la estimulación de la glánd. en ambos grupos de pac. (PTX: p = 0,002 y no PTX, p=0,005), pero solo los que se controlaron con tto médico mostraron diferencias de captación entre ambos MIBI, aumentando la captación tras la estimulación (p=0,05), lo que no se encontró en el grupo de PTX en los que la captación fue similar ( p=0,08). El nº de glánd. encontradas en ambos MIBI fue similar en los dos grupos.

	MIBI 1			MIBI 2		
	PTX si N=7	PTX no N=9	P	PTX si N=7	PTX no N=9	P
<b>Nº Gland</b>	3,13±1,1	1,5±1,5	0,02	3,13±1,1	1,6±1,4	0,02
<b>Capt. Tot</b>	7,88±3,1	3,70±4	0,04	8,88±3,7	4,50±5,4*	0,07
<b>Ca mg/dl</b>	10,7±1,2	10,1±0,9	NS	10,7±0,7	9,8±1	0,05
<b>P mg/dl</b>	5,7±0,9	5,8±0,8	NS	7,6±1,5	7±2,1	NS
<b>F.Alc</b>	195,5±93,5	69,4±21,5	0,001	201,6±99,6	69,4±25	0,002
<b>PTH p/ml</b>	1036,1±351	330±226	0,000	1306,1±283	716,5±368	0,002

**Conclusiones:** El MIBI se mostró útil como marcador pronóstico de respuesta al tratamiento y de funcionalismo de la glándula paratiroides.

**EFFECTO DE LA PARATIROIDECTOMÍA SOBRE EL CONTROL DEL FÓSFORO EN PACIENTES EN DIÁLISIS.**

Jofré R, López Gómez JM, Guinsburg M\*, Menárguez J, Polo JR, Villaverde M, Pérez Flores I, Carretero D, Rodríguez Benítez P, Lorenzo I\*\*, Pérez García R. Servicio de Nefrología. Hospital Gral. Universitario Gregorio Marañón. Madrid.\*Hospital Dr. Carlos Durand. Buenos Aires. \*\*Hospital General de Albacete

**Introducción:** Los niveles de fósforo (P) y PTH en el paciente en diálisis mantienen una estrecha relación que dificulta su control independiente. El papel del P en la morbimortalidad es cada día más conocido, lo que hace de su control una prioridad. Se presentan los datos evolutivos en un grupo de pacientes en diálisis, con paratiroidectomía (PTHX) por hiperparatiroidismo secundario severo .

**Material y métodos:** Estudiamos 148 pacientes en diálisis (145 HD, 3 DP) con una edad media de 49,3±14 años. El 48,6% eran varones y el tiempo medio de tratamiento sustitutivo previo a la PTHX fue 8,6±5,8 años; el seguimiento posterior ha sido 5,2±3,9 años. La etiología de la IRC fue glomerular en el 29,9%, intersticial 24,1%, vascular 7,3%, poliquistosis 8,8%, diabetes 0,7% y otras causas 29,2%.

**Resultados.**-En 129 casos ( 87,4%) se identificaron cuatro ó más glándulas, practicándose PTHX total con autoimplante en el brazo de un fragmento seleccionado macroscópicamente. Dos pacientes fueron reintervenidos por sangrado; una paciente tuvo una lesión del nervio recurrente y afonía crónica. Histológicamente, todos los casos presentaban hiperplasia generalizada, con transformación nodular de intensidad variable en el 79,5%. 23 pacientes (16% ) recidivaron, extirpándose el autoimplante en 13. Entre los 22 pacientes en los que no se identificaron todas las glándulas, 7 pacientes presentan niveles de PTH < 250 pg/ml, 4 pacientes fueron reintervenidos con éxito y 11 mantienen HPTH severo. A los 5-10 años post-PTHX, 21 pacientes tienen una PTH sérica< 30 pg/ml sin consecuencias clínicas aparentes. La tabla muestra la evolución analítica:

(* p<0,0001)	PTH (pg/ml)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	FA (UI/l)
Basal	1401± 497*	10,6±0,8 *	6,9±1,7 *	737±519 *
1 año	154±246	9,5±0,9	5,2±2	253±130
2 años	100±132	9,6±0,8	5,0±1,8	215±88
5 años	249±480	9,6±0,8	4,2±1,2	232±159

**Conclusiones:** La PTHX con autoimplante es una técnica eficaz y con mínimas complicaciones. El porcentaje de recidivas es pequeño y su tratamiento sencillo. Tras la PTHX, mejora significativamente el control del P. No debe retrasarse su indicación cuando el tratamiento médico ha de ser interrumpido repetidamente por hipercalcemia y/ó hiperfosforemia, que producen un desarrollo progresivo e irreversible de calcificaciones .

**LA PREVALENCIA DE DEFICIT DE VITAMINA D ES ALTA EN LOS PACIENTES DE HEMODIÁLISIS Y TIENE UN CLARO CARACTER ESTACIONAL.**

J.M.Arteaga, M.J.Sorbet, M.Asiron. Servicio de Nefrología. Hospital de Navarra. Pamplona

Existen numerosos estudios en la literatura reflejando el déficit de vitamina D en diversos grupos de riesgo y en diferentes áreas geográficas. También existen numerosos trabajos implicando el déficit de vitamina en la patogenia de la osteodistrofia renal.

El estudio incluye todos los pacientes que han recibido tratamiento de hemodiálisis en nuestra Unidad en el periodo 1993-2000, ( 96 v, 54 m).

Se han determinado los niveles de 25-OH D3 en invierno y verano con un RIA comercial, además de Ca, P, Fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y PTH.

Se han seguido los siguientes criterios de selección:  
niveles de 25-HidroxiVitD3 >15 ng/ml como valor de normalidad.  
8-15 ng/ml deficiencia moderada  
<10 ng/ml deficit severo.

En periodo invernal únicamente el 15% de los pacientes tenían valores normales de vitamina D, el 30% presentaban un deficit moderado y el 47% un deficit severo. En verano el 55% tenían valores dentro de la normalidad, 16% un deficit moderado y 29% deficit severo.

La media de Vit D en periodo invernal es 15,14 ±16,8 y en verano 23,35±22,48 (p<0,001).

No existe correlación con los niveles de PTH, Calcio, fosforo, osteocalcina o fosfatasa alcalina ósea.

Tampoco se detectan diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos.

En conclusión, se puede afirmar que existen marcadas diferencias de los niveles de vitamina D en los pacientes en Hemodiálisis y que tienen un claro carácter estacional. Puede estar en relación con diferentes factores (malnutrición, ingesta de derivados lácteos) pero parece que en nuestro medio tiene clara relación con la exposición solar. Desconocemos la trascendencia de este hecho a la hora de indicar guías de tratamiento con diferentes metabolitos de vitamina D, que probablemente deban adaptarse a las condiciones geográficas particulares de cada zona, y que es posible que requieran modificaciones a lo largo del año.

**EL CALCITRIOL NO IMPIDE EL ESTIMULO DE LA PTH EN LAS DIALISIS CON BAÑO DE CA 2,5 MEQ/L.**

E. Muñoz de Bustillo\*, C. Gil García, FJ. Torralba, C. Iborra, A. Llopis y J. Olivares\*\*. Servicios de Nefrología. Clínica Vistahermosa. Hospital de Villajoyosa\*. Hospital General de Alicante\*\*. Alicante. España.

Los pacientes en tratamiento con calcitriol iv generalmente reciben hemodiálisis (HD) con baño de Ca de 2,5 meq/l para evitar el desarrollo de hipercalcemia, provocando un estímulo intradiálisis de la PTH.

**OBJETIVO:** Evaluar si la administración de calcitriol al inicio de la HD impide ese estímulo de la PTH intradiálisis y valorar la farmacocinética del calcitriol durante la HD y su potencial pérdida por el ultrafiltrado.

**PACIENTES:** 10 pacientes en HD periódica (edad media 62,4±8,5 años, 6 M y 4 V; tiempo en HD: 80,6±38,5 meses).

**MÉTODOS:** Se han determinado los valores de Ca, P, y PTH a los 0,30,60,180 minutos de HD administrando 1 ugr de calcitriol postHD (Grupo A), y se han repetido las determinaciones despues de administrar 1 ugr de calcitriol al inicio de HD (Grupo B). En 5 pacientes se ha determinado los niveles de calcitriol en plasma en los minutos 0,2,15,30,60 y 180, y en ultrafiltrado a los 0, 60 y 180 minutos. Las diferencias se han comparado con el análisis de la varianza. El protocolo ha sido aprobado por la Agencia Española del Medicamento y el CEIC correspondiente.

**RESULTADOS (media±-DS):**

	0	30	60	180	P
Ca (A)	9,74±0,8	9,48±0,7	9,41±0,7	9,37±0,7	
Ca (B)	9,56±0,7	9,21±0,5	9,07±0,5	8,99±0,5	ns
P (A)	5,64±1,4	3,79±1	3,1±0,8	2,22±0,3	
P (B)	5,76±1,4	3,91±1	3,1±0,9	2,36±0,4	ns
PTH (A)	682±237	634±140	667±173	783±180	
PTH (B)	573±186	625±116	629±148	725±196	ns

**Farmacocinética del calcitriol:** Se objetiva un pico máximo de 111,2 ± 33 pgr/ml a los 2 min, con descenso progresivo hasta 38,2±8,9 a los 180 min, siguiendo un patrón similar al objetivado fuera de la HD. Todas las muestras en el ultrafiltrado resultaron indetectables para calcitriol.

**CONCLUSIONES:** La HD con baño de Ca 2,5 condiciona un estímulo de la PTH intradiálisis en la mayoría de los pacientes, siendo incapaz la administración de calcitriol al inicio de la diálisis de impedir dicho estímulo, probablemente porque su acción es más lenta y se subordina a la hipocalcemia inducida. El calcitriol no se pierde durante la HD y puede por tanto administrarse sin esperar a la finalización de la misma, con las ventajas prácticas que este hecho puede conllevar.

**LOS NIVELES ELEVADOS DE PRODUCTO CaxP Y PTH SON MARCADORES DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR A LARGO PLAZO EN NUESTROS PACIENTES CON IRC EN HEMODIÁLISIS.**

Marco MPI, Craver L1, Betriu A2, Belart M2, Fernández E1.  
1: Hospital Universitari Arnau de Vilanova y Departament de Medicina de la Universitat de Lleida. 2: Sistemes Renals SA, Lleida.

Estudios realizados en población americana han demostrado la influencia del producto CaxP en la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis. Se desconoce el efecto de esta y otras variables en la mortalidad cardiovascular a largo plazo en la población española, cuyas características son más homogéneas.

**Objetivo:** Valorar en nuestra población la influencia de los niveles de PTH y el producto CaxP en la mortalidad a largo plazo de los pacientes con IRC en hemodiálisis.

**Materiales y Métodos:** Pacientes: la totalidad de la población en hemodiálisis crónica en el área de Lleida el 1 de enero de 1996 (n=143). Período de seguimiento: 6 años. Análisis estadístico: Regresión de Cox ajustando para las covariables: edad, sexo, tiempo en diálisis, genotipo BsmI (BB vs no BB), TA preHD, antecedentes de HTA, antecedentes hábito tabáquico, CaxP (>52, <52), PTH (<12 pmol/L, 12-50, >50), tratamiento con calcitriol, albúmina, serología de hepatitis C, horas de diálisis a la semana y diabetes. Los datos analíticos y clínicos se obtuvieron para cada paciente de la media de las 3 determinaciones cuatrimestrales del año previo al inicio del estudio (1995).

**Resultados:** En 6 años de seguimiento 35 pacientes fallecieron por causa cardiovascular. El análisis de Cox mostró una influencia significativa en la muerte de causa cardiovascular de las siguientes variables: genotipo no bb (p:0.00, RR 3.8), CaxP>52 (p:0.03, RR 2.8), PTH>50 (p:0.02, RR 3.9), Diabetes (p:0.01, RR3.2).

**Conclusión:** El producto calcio-fósforo superior a 52, la diabetes, la presencia del genotipo no bb y la PTH>50 pmol/L son marcadores de mortalidad a largo plazo en nuestra población en diálisis.

**LOS CAMBIOS ESTACIONALES DE TENSIÓN ARTERIAL (TA) ESTAN INFLUIDOS POR LOS CAMBIOS DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN HOMBRES SANOS.**

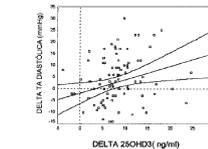
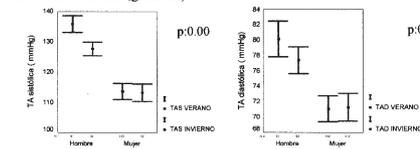
Muray S<sup>1</sup>, Cardús A<sup>2</sup>, Parisi E<sup>2</sup>, Craver L<sup>1</sup>, Fernandez E<sup>1,2,1</sup>. Servicio de Nefrología del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. <sup>2</sup> Departamento de Medicina de la Universidad de Lleida.

Existe una variación estacional de tensión arterial (TA) y de vitamina D. Previamente observamos que la vitamina D influye en la TA.

**Objetivo:** Analizar si las variaciones estacionales de vitamina D provocan cambios en la tensión arterial en los mismos sujetos.

**Materiales y métodos:** 203 sujetos sanos y normotensos: 91 hombres (edad media: 35 a) y 112 mujeres (edad media: 38 a). Se determinó en verano e invierno: TA sistólica (TAS) y diastólica (TAD), IMC, creatinina, calcio, fósforo, PTHi, 25-hidroxivitamina D (25OHD3) y polimorfismo Bsm I del gen del receptor de la vitamina D. Se estudió el cambio de cada variable en verano respecto a invierno (delta). Así, un delta positivo significó un descenso en invierno respecto a verano. **Estadística:** T Student para datos apareados, Análisis multivariante; V, dependiente: delta de TAS y TAD y V, independientes: edad, sexo, polimorfismo Bsm I y los deltas de 25OHD3, PTHi, calcio, fósforo, IMC y de creatinina.

**Resultados:** En hombres, existió un descenso de TAS y TAD en invierno. En mujeres la TA no cambió (gráficas)



En varones en el análisis multivariante el delta de TAS se asoció a la edad (β: -0.4, p: 0.002) y el delta de TAD al delta de 25 OH D3 (β: 0,57, p: 0.015)

**Conclusiones:** 1-. En los varones, a diferencia de las mujeres, las TAS y TAD descienden significativamente en invierno y el descenso de la TAD se correlaciona con el descenso de la

vitamina D.

**LA VITAMINA D Y EL POLIMORFISMO BSM I DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) INFLUYEN EN LA TENSIÓN ARTERIAL EN HOMBRES SANOS.**

Muray S<sup>1</sup>, Cardús A<sup>2</sup>, Parisi E<sup>2</sup>, Craver L<sup>1</sup>, Fernandez E<sup>1,2</sup>.  
<sup>1</sup> Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. <sup>2</sup> Departamento de Medicina de la Universidad de Lleida.

El metabolismo mineral influye en el sistema cardiovascular pero su papel en la hipertensión arterial es controvertido. No existen estudios que relacionen el polimorfismo Bsm I con la TA.

**Objetivo:** Analizar si el metabolismo mineral y el polimorfismo Bsm I influyen en la TA de individuos sanos, normotensos.

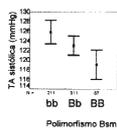
**Materiales y métodos:** 615 individuos sanos y normotensos: 278 hombres (edad media: 35 a) y 337 mujeres (edad media: 37 a) en los que se determinó la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) como media de 3 tomas, IMC, creatinina, calcio, fósforo, PTHi, 25OH D3, Bsm I. **Estadística:** γ2, ANOVA. Análisis multivariante: V, dependiente: TAS y TAD; V, independientes: sexo, edad, IMC, creatinina, calcio, fósforo, PTHi, 25OHD3, Bsm I.

**Resultados:** Distribución de genotipos: 34,7% bb; 51,1% Bb; 14,2% BB. La TAS fue significativamente superior en el genotipo bb respecto a los otros genotipos

(p:0.009, gráfica). No se encontraron diferencias de TAD entre los genotipos. En el multivariante, tanto la TAS como la TAD se asociaron al sexo, edad e IMC, y la TAS también se asoció a la 25OHD3 (β:0,1, p:0.02) y Bsm I (β:-1.8, p:0.048). La TAD se asoció a la PTHi (β:0,7, p:0.017). Se realizó un análisis por sexos. La TAS y la TAD fueron significativamente superiores en los varones (p:0.00). En el sexo masculino en el

multivariante la TAS se asoció a la creatinina, edad, IMC, 25OHD3 (β:0.29, p:0.006) y Bsm I (β:-3.7, p:0.01); y la TAD a la 25OHD3 (β:0.17, p:0.02) y edad. En el sexo femenino en el multivariante la TAS y TAD se asociaron a la edad e IMC y además, la TAD se asoció a la PTHi (β:1.3, p:0.001).

**Conclusiones:** La vitamina D y el polimorfismo Bsm I del gen del VDR influyen en la tensión arterial en hombres sanos. Los varones con el genotipo bb tienen mayores niveles de tensión arterial. Además los varones con mayores niveles de vitamina D tienen mayores niveles de tensión arterial. En mujeres los niveles de tensión arterial no están influenciados por la vitamina D ni el polimorfismo Bsm I.



**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE CALCIFICACIONES VASCULARES EN HEMODIÁLISIS.**

Del Toro N, Salgueira M, Aresté N, Jiménez E, Amor J, Palma A. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España.

A pesar de los avances en el tratamiento de la osteodistrofia renal, las calcificaciones extraesqueléticas son todavía frecuentes en los pacientes en diálisis, especialmente las vasculares (CV). La patogenia de los distintos tipos de calcificaciones metastásicas es variable, y se han implicado distintos factores en su aparición.

**OBJETIVOS:** Nos propusimos analizar la prevalencia de Calcificaciones Vasculares en nuestra población en hemodiálisis (HD) y los posibles factores de riesgo de aparición de las mismas.

**PACIENTES Y METODO:** Diseñamos un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pac en HD dependientes nuestro hospital. El grupo quedó constituido por 79 pacientes: 43 varones y 36 mujeres; con edad media: 48 + 15 años; tiempo medio en HD: 83 + 62 meses; el 73% eran hipertensos y el 10% diabéticos.

La existencia de CV se valoró mediante series radiológicas (pelvis, manos y muñecas). Se consideró positiva la presencia de CV en cualquiera de los territorios explorados. Se recogieron niveles medios en los últimos dos años de hematocrito, producto calcio fósforo, albúmina, creatinina, fosfatasa alcalina total y ósea, osteocalcina, iPTH, colesterol total (CT), triglicéridos, CT/HDL, lipoproteína A, aluminio, ferritina y beta2-microglobulina; así como índices de eficacia de la diálisis.

Otros datos recogidos: Ganancia de peso interdialisis y presión arterial medias durante los seis meses previos al estudio.

**RESULTADOS:** 44 pacientes presentan CV (55,7%): 24 varones (55,8%) y 20 mujeres (55,6%) (pns). En el grupo de pacientes diabéticos representan el 87,5% (p<0.05). Los pacientes con CV presentan mayor edad (55 vs 40 años), llevan más tiempo en HD (112 vs 44,5 meses), así como niveles inferiores de albúmina (4,3 vs 4,6 g/l) y triglicéridos (175 vs 215 mg/dl) (p<0.05). El aluminio sérico era mayor en el grupo con CV pero sin alcanzar significación estadística (35 vs 25 mcg/l) (p=0,09). No se observaron otras diferencias significativas en el resto de parámetros estudiados.

En el estudio de regresión logística se introdujeron como variables predictoras de CV: edad, tiempo en HD (años), diabetes, hipoalbuminemia, triglicéridemia, incrementos en la iPTH (100 pg/ml), producto Ca-P mayor a 70 e hiperalbuminemia. En la ecuación final quedaron incluidas las variables: edad (OR: 1,07), tiempo en hemodiálisis (OR: 1,33), hipoalbuminemia (OR: 7,65), diabetes (OR: 7,94) y elevación del producto Ca-P por encima de 70 (OR: 7).

**CONCLUSIONES:** Más del 50% de nuestra población presenta CV. En nuestro estudio, la edad, la diabetes, el tiempo en hemodiálisis, el producto Calcio Fósforo elevado y la hipoalbuminemia se mostraron como factores predictoros de la presencia de CV.

**CALCIFICACIONES EXTRAÓSEAS Y FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES EN DIÁLISIS Y EN POBLACIÓN GENERAL. ESTUDIO COMPARATIVO**

M Rodríguez, C Gómez, JB Díaz, M Naves, E Gago<sup>1</sup>, J Mejido<sup>2</sup>, R Forascepi<sup>3</sup>, JB Cannata, S<sup>o</sup> Metabolismo Óseo y Mineral, Instituto Reina Sofía. <sup>1</sup>S<sup>o</sup> de Nefrología I. H. Central de Asturias, Oviedo. <sup>2</sup>Cruz Roja. <sup>3</sup>S<sup>o</sup> de Nefrología H. Cabueñes, Gijón. Asturias, España.

En los pacientes en diálisis, es más frecuente una mayor fragilidad ósea que en la población general. Por otra parte, en los tejidos blandos hay un aumento de calcificaciones que, en muchos casos, se vinculan con el pronóstico vital del paciente.

El objetivo del estudio fue conocer la prevalencia y severidad de calcificaciones vasculares y fracturas vertebrales en pacientes en hemodiálisis (HD) y compararlos con población general. Además, dichos hallazgos se relacionaron con datos de la historia clínica, parámetros bioquímicos y medicación recibida.

Se incluyeron 99 pacientes en HD de 3 centros. Se recogieron 76 variables, entre ellas edad, sexo, tiempo de HD y trasplante, causa de la insuficiencia renal, dosis acumulativas de ingesta de Ca, calcitriol, Al y corticoides, así como la toma de otros fármacos. Se analizaron todas las determinaciones analíticas realizadas durante el tiempo de estancia en HD: Ca, P, fosfatasa alcalina, reserva alcalina, PTH, Al, colesterol, triglicéridos y CaxP séricos y la serie ósea realizada en los 6 meses previos valorando y dando una puntuación por severidad (3 grados) a la existencia de calcificaciones vasculares, así como la existencia de fracturas vertebrales a nivel dorsal y lumbar, siguiendo los criterios de Genant.

La tabla 1 muestra algunos de los datos analíticos y descriptivos de la muestra.

	Edad (años)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	CaxP (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	PTH (pg/ml)	FA (UI/ml)	Toma de Ca (g)
Hombres (n=59)	66±14	9.4±0.7	5.3±1.3	63.2±22.7	179±188	151±65	1354±1767
Mujeres (n=40)	70±14	9.6±0.7	5.6±1.5	61.4±16.1	210±265	172±91	2314±3115

Tabla 1. Datos descriptivos y analíticos (medias±desviación estándar) en ambos sexos.

Edad, Ca máximo medio y CaxP máximo medio se correlacionaron con la presencia de fracturas vertebrales. Por contra, no se observó relación entre los parámetros estudiados y las calcificaciones aórticas. Tanto las fracturas vertebrales como las calcificaciones aórticas se compararon con una cohorte de población no seleccionada (n=624) de edad media similar (65±9) de la misma área geográfica (estudio europeo EVOS). La prevalencia de fracturas vertebrales fue similar a dicha cohorte (19,1% vs 24,1%, NS). Las mujeres en HD mostraron una mayor proporción de fracturas que los hombres (25,8% vs 13,5%, NS).

Las calcificaciones aórticas en HD fueron muy superiores a las de población normal (77,9% vs 37,5%, p<0,001). Las calcificaciones vasculares fueron severas en un 73,6% de pacientes en HD, mientras que lo fueron en el 45,5% de la población normal (p<0,001). La HD fue un factor de riesgo de calcificaciones aórticas tanto en mujeres [RR=7,7 (IC 95%= 2,6-22,9)] como en hombres [RR=5,0 (IC 95%= 1,9-12,9)].

En conclusión, si bien la prevalencia de fracturas vertebrales fue sólo discretamente inferior en HD, la frecuencia de calcificaciones vasculares fue muy superior y además con un mayor grado de severidad en HD que en la población general.

**CALCIFICACIONES VASCULARES Y RIESGO CARDIOVASCULAR**  
Salgueira M, Del Toro N, Moreno Alba R\*, Jiménez E, Aresté N, Palma A. Servicios de Nefrología y Cardiología\*. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

La identificación de factores de riesgo cardiovascular en la población urémica es necesaria para una intervención precoz de carácter preventivo. Las calcificaciones de arterias coronarias, han sido claramente asociadas con mortalidad de origen cardiovascular en la población general. En la población urémica, las calcificaciones de la media arterial son tan marcadas que pueden desplazar la íntima y estrechar la luz de vaso, hecho que podría tener especial importancia a nivel de las arterias coronarias. Por otra parte, las calcificaciones vasculares (CV) se asocian con alteraciones de las propiedades elásticas de la aorta, con la consecuente repercusión sobre el corazón.

**OBJETIVOS:** Valorar la relación entre la presencia de calcificaciones vasculares y las complicaciones cardiovasculares que presentan nuestros pacientes en hemodiálisis (HD). **PACIENTES Y METODO:** Realizamos un estudio prospectivo en el que se incluyeron todos los pac en HD dependientes nuestro hospital, 79 en total: 43 varones y 36 mujeres; edad: 48 + 15 años; tiempo en HD: 83 + 62 meses; el 73% hipertensos, 10% diabéticos, 21,5% obesos y 31,3 % fumadores; otros factores de riesgo analizados: hematocrito, lípidos séricos y lipoproteína A.

La existencia de CV se valoró mediante series radiológicas (pelvis, manos y muñecas). Se les realizó una ecocardiografía el día interdiálisis de mitad de semana; valoramos hipertrofia ventricular izquierda (VI), cardiopatía dilatada, función sistólica y diastólica, presencia de calcificaciones del aparato valvular y otras alteraciones dignas de mención. Los pacientes fueron seguidos durante dos años: se registró presión arterial media e incidencia de eventos clínicos de origen Cardiovascular.

**RESULTADOS:** 44 pacientes presentan CV (55,7%). Salvo para la diabetes, donde la presencia de CV alcanzaba el 87%, no existían diferencias para el resto de factores analizados. Los pac con CV presentaban mayor masa VI (218 vs 178 g/m<sup>2</sup>), grosor de pared post. VI (1,39 vs 1,21 cm), grosor del Septum (1,35 vs 1,23 cm), VPMA (0,96 vs 0,74 m/s) y menor relación E/A (0,71 vs 1,1) (p<0,05). Existía asociación estadísticamente significativa con la presencia de Calcificación valvular (mitral o aórtica), y con disfunción diastólica (relajación miocárdica anormal) (p<0,00).

No existían diferencias en las cifras de PA en ambos grupos. La presencia de CV en el grupo que presentó síntomas de cardiopatía isquémica fue superior (71,4 vs 28,6%) (p=0,07). Los episodios de insuficiencia cardíaca se registraron con más frecuencia en el grupo con CV: (0,41 vs 0,18 ingresos/año) (p<0,05); de los pacientes ingresados por fallo cardíaco el 80,6% tenían CV (p<0,00).

Durante el seguimiento fallecieron 14 pacientes, de los cuales 8 fueron por patología cardíaca (57% de la mortalidad). El 100% de estos pacientes presentaban CV (p<0,01).

**CONCLUSIONES:** La presencia de CV se asocia a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares; por lo que su presencia puede ayudarnos a identificar a aquellos pacientes de mayor riesgo.