

119

**METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN TRASPLANTADOS RENALES DE LARGA EVOLUCIÓN CON FUNCIÓN RENAL NORMAL**

De Francisco ALM, Montalbán C, Mariño ML, García Unzueta M, Zubimendi JA, Amado JA, Arias M.  
Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla. Santander

El problema habitual para conocer la evolución a largo plazo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral posttrasplante es que la mayoría padecen cierto grado de insuficiencia renal. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el estado del metabolismo fosfocálcico en pacientes con trasplante renal de larga evolución con un aclaramiento de creatinina > 70 ml/mn. Se estudiaron 31 pacientes trasplantados (13 mujeres, 18 varones) de más de 10 años (164 ± 45 meses), edad 49 ± 10 años, creatinina 1,12 ± 0,28 mg/dL, acl.creat 102,4 ± 34 mL/mn ± 40 meses, meses en diálisis pre-TX 36 ± 20 meses, edad al TX 35 ± 10 años. Pauta de inmunosupresión: P + C 10 pacientes, P + A 15, P + C + A 2, C + A 3 y C 1 paciente (P = prednisona, C = ciclosporina, A = azatioprina). Se realizó densitometría (DXA) en columna lumbar, fémur y radio. Se midió PTHi, Ca, P, metabolitos de la vitamina D y parámetros de remodelación ósea. A 12 pacientes (9 hombres, 3 mujeres) se les realizó biopsia ósea con estudio de histomorfometría.

	N=31 (V.NORMAL)	N=31
Calcio T mg/dl	9.8 ± 0.5 (8.4-10.4)	T-score Lumbar -2.06 ± 0.80
Fósforo mg/dl	2.9 ± 0.5 (3.0-5.0)	Z-score Lumbar -1.54 ± 0.88
Ca++n mM	1.32 ± 0.8 (1.16-1.36)	BMD Lumbar 0.845 ± 0.101
PTH pg/mL	72.5 ± 29.9 (<50)	T-score Cuello F -1.52 ± 0.85
25-OH-vitD ng/mL	28.9 ± 14.8 (10.0-40.0)	Z-score Cuello F -0.77 ± 0.89
1,25-OH-vitD pg/mL	38.0 ± 10.4 (20.0-50.0)	BMD Cuello F 0.744 ± 0.09
Osteocalcina ng/mL	28.4 ± 16.9 (10.0-40.0)	T-score Fémur -1.18 ± 0.75
Fosf.Alcal.Osea U/L	21.0 ± 7.8 (10.0-22.0)	Z-score Fémur -0.53 ± 0.86
Propéptido-C ng/mL	103.3 ± 28.9 (69.0-163.0)	BMD Fémur 0.887 ± 0.10
Telopéptido µg/L	4.70 ± 2.38 (1.8-5.0)	T-score Radio -1.95 ± 0.93
Crosslaps Pm	4273 ± 2515 (2621-5000)	Z-score Radio -1.06 ± 1.19
OH-ProI mol/mol Cr	0.015 ± 0.007 (0.007-0.025)	BMD Radio 0.391 ± 0.07
D-Pyridinks mM/mol Cr	8.70 ± 4.31 (2.5-10)	

Los estudios de histomorfometría mostraron un remodelado óseo elevado en 3, normal en 8 y bajo en 1 paciente. Defectos en la mineralización ósea se describieron en 3 pacientes y depósitos leves de aluminio en 1 paciente. Entre los parámetros estudiados, se objetivó alargamiento del tiempo de mineralización. Los pacientes con TX renal de larga evolución con aclaramiento de creatinina > 70 ml/mn, presentan un exceso de PTHi circulante e hipo-fosforemia, con calcemia en rangos altos de normalidad. El estudio bioquímico revela un remodelado óseo normal, concordante con los hallazgos de histomorfometría. Un 25% y un 33% presentaron osteoporosis lumbar y del cuello femoral respectivamente con un T score lumbar que se correlacionó negativamente con el tiempo de evolución posttrasplante.

121

**REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE VDR EN GLÁNDULAS PARATIROIDES HUMANAS HIPERPLÁSICAS. ESTUDIOS *IN VITRO***

Cañadillas, S., Almadén, Y., Canalejo, A., Bas, A., Bravo, J., Ramos, B., Sanchez, C., Rodríguez, JM.  
Hospital Reina Sofía de Córdoba

**Introducción:** En el hiperparatiroidismo secundario severo (HPT2<sup>o</sup>) existe una respuesta alterada de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) que en parte, se explica por la expresión reducida de receptores de calcio (RcA) y de vitamina D (VDR). En estudios preliminares hemos demostrado que en paratiroides de rata *in vitro*, la activación del RcA por Ca upregula el ARNmVDR.

**Objetivos:** 1) Determinar *in vitro* si el calcio regula la expresión de VDR en paratiroides humanas hiperplásicas. 2) Evaluar si esta regulación depende de los niveles basales de ARNmRcA. 3) Evaluar una posible alteración en mediadores intracelulares.

**Metodología:** Paratiroides hiperplásicas se incubaron 6 h en Ca 0,6 mM y 1,5 mM; se añadió ionóforo (I) para aumentar el Ca intracelular (Cai). Se cuantificó el ARNm de VDR y RcA por RT-PCR.

**Resultados:** 1) El ARNmVDR aumentó pero no significativamente en Ca alto (198% ± 52 vs Ca0.6mM). 2) Para evaluar el 2º objetivo se dividieron las glándulas en dos grupos de acuerdo a la respuesta al Ca: a) respondedoras (R) y b) no respondedoras (NR). El ARNmRcA basal fue similar en ambos grupos, y 3) El aumento de Cai por adición de ionóforo se traduce en una respuesta uniforme, aumentando significativamente la expresión de VDR en R y NR (vr tabla).

**Conclusiones:** 1) La respuesta de VDRmRNA al Ca está disminuida en paratiroides humanas hiperplásicas. 2) La pérdida de respuesta al Ca sobre la regulación de VDR no se explica por diferencias en ARNmRcA, y 3) El aumento de ARNmVDR por Cai sugiere un defecto en la señalización intracelular independiente de la expresión de RcA.

RESPUESTA AL Ca	%VDR Ca 1.5mM (vs Ca 0.6mM)	Res tiempo=0 (ARNmRcA/Actina)	%VDR Ca 0.6mM+I (vs Ca 0.6mM)
R	321 ± 82*	6.8 ± 1.7	330 ± 85*
NR	76 ± 12	6.9 ± 2.2	518 ± 123#*

\*P<0.01 (vs Ca=0.6mM), #p<0.01 (vs Ca=1.5mM grupo NR). N = 14 glándulas.

120

**RESISTENCIA ESQUELÉTICA A LA PTH EN LA UREMIA Y FACTOR INHIBIDOR DE LA OSTEOCLASTOGÉNESIS**

De Francisco ALM, Fernández Fresnedo G, García Unzueta M, Rodrigo E, Piñera C, Amado JA, Arias M.  
Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla. Santander

Entre los mecanismos implicados para explicar la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario en la Insuficiencia Renal Crónica, se encuentra la resistencia a la hormona paratiroidea. El aumento de la reabsorción ósea depende de determinados factores humorales (vitamina D, hormonas y citoquinas) que favorecen osteoclastogénesis y la activación osteoclastica. Estos factores humorales incluyen en el osteoclasto la expresión de una glicoproteína en la superficie de la célula llamada RANK. Cuando el RANK se une a su ligando (RANKL), que se expresa en la superficie de los osteoblastos, se produce la maduración y la actividad osteoclastica y consiguientemente el aumento en la reabsorción ósea. La osteoprotegerina es un receptor del RANKL que se acumula en el suero a medida que avanza la insuficiencia renal y que impide la ligazón del RANKL a su receptor activador de la acción osteoclastica. El objetivo de este estudio ha sido evaluar las relaciones entre la PTH intacta, PTH Whole con osteoprotegerina y RANKL en pacientes en hemodiálisis que presentan valores extremos de hormona paratiroidea.

**Material y métodos:** Se estudiaron 44 pacientes (25 varones y 19 mujeres) en hemodiálisis con una edad media de 66,48 ± 13,57 años (rango, 23-85 años), con un tiempo medio en diálisis de 5,54 ± 5,28 años (rango, 1,07-26,2) y valores de PTHi entre 5 y 2.100 pg/ml (546,20 ± 559,93 pg/ml), de calcio de 9,15 ± 0,82 mg/dl (7,2-11,4 mg/dl) y de fósforo 5,55 ± 1,65 mg/dl (2-10 mg/dl). Se determinaron los valores de osteoprotegerina y PTH whole.

**Resultados:** Los niveles medios de osteoprotegerina fueron de 11,89 ± 6,85 ng/ml (vn 0,9 ± 0,2) (rango, 0,4-25,2 ng/ml). Los niveles medios de PTH whole de 347,40 ± 332,25 pg/ml (rango, 3-1.351 pg/ml). Se obtuvo una buena correlación entre la PTH whole y la PTHi (r = 0,977, p < 0,0001). Existió una correlación negativa y significativa entre los niveles de osteoprotegerina y los de PTHi (r = -0,311, p < 0,05) y los de PTH whole (r = -0,364, p < 0,01).

**Comentarios:** La osteoprotegerina impide la diferenciación de los osteoclastos y es posible que la resistencia a la acción de la PTH en la uremia sea a través de una elevación de la osteoprotegerina con la finalidad de disminuir su acción osteoclastica. La determinación de la osteoprotegerina en combinación con los niveles de PTHi puede ser usado como un marcador no invasivo para el diagnóstico de la osteodistrofia renal.

122

**REGULACIÓN DIFERENCIAL DE LA HIPERPLASIA PARATIROIDEA INDUCIDA POR DIETA DE ALTO FÓSFORO VS BAJO CALCIO EN RATAS NORMALES**

Canalejo, A., Almadén, Y., Garfía, B., Cañadillas, S., Córdoba, F., Torronteras, R., Felsenfeld, A., Rodríguez, JM.  
Dpto de Biología Ambiental y Salud Pública

Una dieta de alto contenido en fósforo induce un aumento de la proliferación celular y desarrollo de hiperplasia en las glándulas paratiroides. El objetivo de este trabajo es analizar el patrón de respuesta de las glándulas paratiroides ante dos demandas fisiológicas diferentes promovidas por una dieta de alto fósforo vs bajo calcio. Se utilizaron grupos de ratas normales (función renal normal) alimentadas con dieta control (Ca = 0,6%, P = 0,6%), de alto fósforo (DAF: Ca = 0,6%, P = 1,2%) o de bajo calcio (DBC: Ca = 0,2%, P = 0,6%). Los animales fueron sacrificados a los 1, 3, 5, 10 y 15 días. Los parámetros estudiados incluyen: proliferación celular (% de células en fase S del ciclo celular), niveles de ARNmVDR (receptores de vitamina D) y de ARNmRcA (receptor de Ca), y valores séricos de PTH, Ca, P y calcitriol. A los 15 días los niveles de PTH aparecieron aumentados de forma similar en ambos grupos, DAF y DBC. La DAF produjo un aumento de la proliferación celular mayor y más precoz que la DBC, así como un descenso mayor en el ARNmVDR (ver tabla). Los niveles de ARNmRcA sólo aparecieron descendidos durante los tres primeros días de forma similar en ambos grupos (20%). Los valores de los parámetros bioquímicos fueron similares en los dos grupos, excepto los niveles de calcitriol, que se mantuvieron elevados en el grupo DBC durante todo el experimento. A los 15 días, todos los parámetros estudiados recuperaron los valores control en ambas dietas.

**Conclusión:** La DAF provoca una mayor reducción en los niveles de calcitriol y de expresión génica del receptor de vitamina D que la DBC, lo que se acompaña de un aumento mayor en la tasa de proliferación celular.

	Día 1	Día 3	Día 5	Día 10	Día 15
<b>Fase S (% células)</b>					
DAF	1.1 ± 0.1**	1.1 ± 0.1*	1.2 ± 0.1**	1.0 ± 0.1**	0.6 ± 0.1
Control	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1
DBC	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1**	1.0 ± 0.1**	0.6 ± 0.1
<b>ARNmVDR (Uratrío)</b>					
DAF	95 ± 11	81 ± 14	58 ± 13**	74 ± 13**	112 ± 21
Control	100 ± 6	100 ± 7	100 ± 6	100 ± 8	100 ± 8
DBC	110 ± 13	86 ± 17	73 ± 13**	88 ± 18	116 ± 24

(\*) p<0.05 y (\*\*) p<0.01, vs control

**FACTORES IMPLICADOS EN LA RECIDIVA DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO (HPTH 2º) TRAS PARATIROIDECTOMÍA (PTX)**

Jofré Ibáñez Rosa, López Gómez Juan Manuel, Menárguez Javier, Polo Melero José Ramón, Pérez García Rafael, Carretero Dios Diana, Gutiérrez Fernández Mª José, Villaverde Ares Mª Teresa.  
HGMM Gregorio Marañón. Madrid

La PTX es la opción terapéutica mas segura en pacientes con HPTH 2º severo en los que el tratamiento médico ha fracasado. Sin embargo hay un porcentaje de recidivas que varía en distintas series entre 10 y 30%.

**Objetivo:** Analizar el número de recidivas en un grupo de pacientes de un mismo centro que han sido paratiroidectomizados por HPTH 2º severo y los factores implicados en la misma.

**Material y métodos:** 190 pacientes (92 H, 98 M, edad media 49,6 ± 15 años), con PTX. 81,5% estaban en hemodiálisis, 3,2% en diálisis peritoneal y 15,3% con trasplante renal funcionante. Se realizó PTX total con autoimplante (AI) en el antebrazo en los 156 pacientes (82,1%) en que se encontraron cuatro o mas glándulas. En el resto no se realizó AI. En el momento de la cirugía los pacientes llevaban en tratamiento 72,1 ± 50,4 meses y el tiempo de seguimiento posterior ha sido 62,4 ± 42,1 meses. El 69,5% de las glándulas presentaba hiperplasia con zonas de transformación nodular, el resto hiperplasia difusa. El peso de las glándulas fue 4,073 ± 3,228.5 mg. Definimos recidiva como PTH > 150 pg/ml (rango normal 12-60 pg/ml, RIA Immulite 2000), habiéndose descartado con Tc99m-MIBI la existencia de glándulas ectópicas.

**Resultados:** En 29 pacientes (15,3%) el HPTH 2º recidiva 3,1 ± 2,3 años después de la cirugía. 27 estaban en hemodiálisis, 1 en diálisis peritoneal y 1 trasplantado (p = 0,000). Los pacientes que recidivan son más jóvenes (28,5% de los menores de 42 años, 19,3% de los pacientes entre 42-56 años y el 6,8% de los mayores de 56 (p = 0,002). El fósforo previo a la cirugía fue significativamente mayor en los que recidivan que en los que no 6,5 ± 1,7 mg/dl vs 5,7 ± 2 mg/dl (p = 0,04). El haplotipo BB del genotipo del receptor de la vit. D (VDR) fue significativamente menor en los pacientes que recidivan que en los que no 8,7% vs 17% (p = 0,05). No hubo diferencias en la distribución de sexos, etiología, tiempo previo de tratamiento sustitutivo, valores previos de calcio y PTH, los hallazgos histológicos y peso de las glándulas entre los pacientes que recidivan y los que no.

**Conclusiones:** La tasa de recidiva del HPTH2º con PTX total con AI cuando la cirugía realizada es exhaustiva es relativamente baja. En nuestra serie la menor edad y el mantenimiento del medio urémico han sido los factores implicados en la recidiva. El genotipo BB del VDR podría tener un papel protector.

**RELACIÓN DEL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO CON LA NUTRICIÓN Y CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

López-Gómez JM, Villaverde M, Jofré R, Carretero D, Rodríguez Benítez, Gutiérrez MJ, Pérez-García.  
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

**Introducción:** Datos recientes muestran que la hiperfosfatemia y los altos productos CaxP han sido directamente relacionados con una mayor mortalidad cardiovascular en hemodiálisis. La retención de fosfatos (P) es el resultado de una ingesta de P superior a los efectos de la eliminación por la HD y de los quelantes, por lo que la nutrición juega un papel importante.

**Objetivo:** Realizamos un estudio prospectivo y observacional con el objetivo de valorar el efecto del P y del producto CaxP en la mortalidad a largo plazo de pacientes en HD y su relación con la nutrición.

**Metodología:** Incluimos 134 pacientes prevalentes en HD de 60,6±14,5 años de edad, 52,2% H y 47,8% M, de los que el 12% eran diabéticos. Se recogen la media de todos los datos analíticos obtenidos a lo largo de un año (mínimo de 3 determinaciones) de parámetros bioquímicos, hematológicos y nutricionales. Se analiza prospectivamente la evolución en los 60 meses siguientes mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, estratificada para diferentes niveles de P (< 5,5; 5,5-6,5 y > 6,5 mg/dl). Se estudia la correlación entre los niveles medios de P sérico con los parámetros nutricionales determinados. Se valora el RR de mortalidad según un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustado para las variables significativas.

**Resultados:** El nivel medio anual de P es de 5,7 ± 1,2 mg/dl, que se correlaciona de forma directa con la PTH (p = 0,000), con la nPCR (p = 0,003), con la creatinina sérica media (p = 0,04) y con la ganancia media de peso interdiálisis (p = 0,008) y tiene una correlación inversa con los niveles de bicarbonato sérico (p = 0,013). 29 pacientes tenían un P < 4,5 mg/dl y mostraban una nPCR más baja que el resto (p < 0,05). A lo largo de todo el estudio, fallecen 59 pacientes y 25 son censurados (21 por trasplante renal y 4 por pérdida de seguimiento). No encontramos diferencias significativas en la mortalidad a 5 años entre los grupos establecidos según terciles de CaxP (test de Log-Rank). La supervivencia a 5 años es de 56,6%, 54,4% y 44,9% para los grupos con niveles medios de P < 5,5, 5,5-6,5 y > 6,5 mg/dl respectivamente (p NS).

**Conclusiones:** Los niveles elevados de P se asocian a parámetros de mejor nutrición y no tienen relación con mayor mortalidad a largo plazo. Los pacientes con niveles bajos de P deben ser evaluados con gran atención desde el punto de vista nutricional.

**ESTIMACIÓN DE LA MASA ÓSEA (MO) POR DENSITOMETRÍA DIGITAL. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS EN HEMODIÁLISIS (HD)**

Carreño A., Molina A., Naredo E., Gallar P., Ortega O., Ortiz M., Crespo M., Vigil A.I.  
Hospital Severo Ochoa. Madrid

**Introducción:** La osteoporosis (O) ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en la población en HD (Kidney Int 2003; 63 (3): 1116). La densitometría digital (AccuDEXA) es un método previamente validado en la población general utilizando como definición de osteoporosis un T-score < -1,6.(Osteoporos Int 2001;12(7):565).

**Objetivo:** Conocer la MO en nuestra población en HD por AccuDEXA y evaluar su correlación con diferentes parámetros clínicos y analíticos.

**Pacientes y método:** Se han estudiado 90 pacientes en HD con una edad media de 63,21 años (a), SD: 14,5 a. 57 hombres (H) y 33 mujeres (M). 27 pacientes (30%) eran diabéticos, 12 (13,3%) habían recibido un Tx.renal previo, 19 (21%) habían sido tratados con esteroides. 54/90(60%) presentan un patrón bioquímico de enfermedad ósea de bajo remodelado. A todos los pacientes se les ha medido la MO mediante el sistema AccuDEXA, un equipo de absorción fotónica dual por rayos X aplicado en la segunda falange del dedo medio de la mano no dominante con mínima exposición a radiación ionizante, de rápida y sencilla realización.

**Resultados:** 62 pacientes (68,9%) han mostrado una densidad de MO (DMO) reducida. La prevalencia de O ha sido del 72,7% (24/33) en las M y del 66,6% (38/57) en los H. La DMO ha mostrado una correlación negativa con la edad (r = -0,237, p < 0,05), con los niveles plasmáticos de PTH (r = -0,387, p < 0,01) y de fosfatasa alcalina (r = -0,371, p = 0,01). Y una correlación positiva con el peso (r = 0,221, p < 0,05) y la concentración de hemoglobina (r = 0,251, p < 0,05). En cuanto a la distribución según el tipo de osteodistrofia (OD), la O es más frecuente en la enfermedad ósea de alto remodelado (85,7% vs 59,2%, p < 0,05). En aquellos pacientes con historia de fracturas o aplastamientos vertebrales, la DMO y el T-score han sido significativamente menores que en el resto (0,335 vs 0,438 g/cm², p = 0,048; - 4,17 vs - 2,26, p = 0,027).

**Conclusiones:** 1. En nuestra experiencia, la O muestra mayor prevalencia que la descrita, en probable relación con el envejecimiento de la población en HD. 2. Se confirma el papel de la enfermedad ósea relacionada con la PTH sobre la MO, con alta prevalencia en ambos tipos de OD. 3. El sistema AccuDEXA representa un método de screening sencillo y práctico para determinar la MO, aunque son necesarios otros estudios que confirmen la correlación con la densitometría convencional en HD y su valor predictivo sobre el riesgo de fracturas.