

158

**EFFECTO IN VITRO DEL CALCIMIMÉTICO SOBRE LA SECRECIÓN DE PTH EN GLÁNDULAS PARATIROIDES DE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO REFRACTARIO**

Rodríguez ME\*, Almadén Y\*, Canalejo R\*, Quintero A\*, Bravo J\*\*, Ramos B\*\*, Martín-Malo A\*, Rodríguez M\*  
 \*Investigación (Nefrología). Hospital Reina Sofía. \*\*Nefrología. Hospital Virgen de las Nieves. \*\*\*Nefrología. Hospital Carlos Haya.

Los calcimiméticos son estimuladores alostéricos del receptor de calcio que producen inhibición de la secreción de PTH a pesar de niveles normales o bajos de calcio. Ensayos clínicos demuestran que la administración de calcimiméticos reduce eficazmente los niveles de PTH en pacientes de hemodiálisis. El tratamiento fue eficaz incluso en pacientes con hiperparatiroidismo severo en los que normalmente existe hiperplasia nodular con reducción de expresión de receptores de calcio. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar *in vitro* la capacidad del calcimimético de inhibir la secreción de PTH en glándulas paratiroides hiperplásicas que no habían respondido al tratamiento habitual con quelantes de fósforo y calcitriol, y que requirieron paratiroidectomía. Las glándulas paratiroides (15 glándulas correspondientes a 5 enfermos) se trocaron hasta un tamaño de 1-2 mm<sup>3</sup> y se dividieron en alícuotas que se incubaron en concentraciones crecientes de calcio, y en presencia de calcimimético (CM) (NPRS 568, 0,1 μM). Los resultados del estudio se sintetizan en la tabla siguiente. Los valores presentados son porcentaje medio de inhibición relativo a un calcio de 0,6 mM (media ± error estándar) n = 15. El calcio elevado no produjo un descenso significativo de la secreción de PTH. Sin embargo la incubación con CM redujo significativamente la secreción de PTH a pesar de concentraciones bajas de calcio. En cuatro de los cinco pacientes estudiados, el calcimimético produjo una reducción de PTH superior a la conseguida con el calcio alto. En conclusión los calcimiméticos reducen la secreción de PTH en paratiroides con hiperplasia avanzada que actualmente se considera refractaria al tratamiento médico.

Calcio CM	0,6 mM -	1,0 mM -	1,5 mM -	0,6 mM + CM	1,0 mM + CM
% PTH vs 0,6 mM	100 ± 4	87 ± 5	90 ± 7	75 ± 6 *	72 ± 7 *

\* p < 0,01 vs Ca 0,6, 1,0 y 1,5 mM.

159

**EL CALCIMIMÉTICO NPRS-568 AUMENTA EL RECEPTOR DE VITAMINA D (VDR) EN GLÁNDULAS PARATIROIDES DE RATA**

Almadén Y\*, Rodríguez ME\*, Canalejo A\*\*, Cañadillas A\*, López I\*\*\*, Aguilera-Tejero E\*\*\*, Rodríguez M\*  
 \*Investigación (Nefrología). Hospital Reina Sofía. \*\*Dpto. Biología Ambiental y Salud Pública. Universidad de Huelva. \*\*\*Dpto. Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba.

**Introducción:** El tratamiento común del HPTH2 incluye el uso de vitamina D y quelantes de fósforo. Los calcimiméticos (CM) son agentes que mimetizan los efectos del Ca extracelular (Ca), aumentando la sensibilidad del Receptor de Ca (CaR) por el Ca extracelular. Existen estudios que demuestran que el CM desciende los niveles de PTH en pacientes con HPTH2. El Ca regula la expresión del Receptor de Vitamina D (VDR) en las células paratiroides. Ya que tanto el Ca como los CM reaccionan con el CaR, es probable que el CM sea capaz de aumentar la expresión de VDR en el tejido paratiroideo.

**Objetivo:** Evaluar *in vivo* e *in vitro* el efecto del calcimimético NPRS-568 sobre la expresión génica de VDR en las células paratiroides y determinar, la influencia del Calcitriol (CTR) sobre la modulación del VDR por NPRS-568.

**Metodología:** Para evaluar *in vitro* el efecto del NPRS-568 sobre la expresión de VDR, glándulas paratiroides de rata se incubaron durante 6 hrs en 1 mM Ca + 0,001 microM CM. *In vivo*, se administró i.v. 2 dosis de 1 mg/kg de NPRS-568 durante 6 horas (a 0 y 3 h). El efecto del CTR+CM sobre la regulación del VDR se analizó en un grupo de ratas que recibieron CTR (10 pmol/kg/30 min) y CM (2 dosis de 1 mg/kg). La determinación del ARNmVDR se realizó mediante RT-PCR.

**Resultados:** (Ver tabla). *In vitro*, el CM produjo un incremento en el ARNmVDR de 3 veces vs control. *In vivo*, se observó un aumento significativo en el ARNmVDR (168 ± 9% vs control) en el grupo CM. Este incremento fue incluso mayor en el grupo CTR + CM.

**Conclusión:** El calcimimético NPRS-568 regula a la alza la expresión génica de VDR. *In vivo*, el efecto del CTR sobre el VDR se potencia por el CM lo cual puede suponer nuevas perspectivas terapéuticas.

ARNmVDR/ARNmB-Actina (% vs control)

IN VITRO			
Ca 0,6 mM (Control)	Ca 1 mM	Ca 1 mM+CM	Ca 1,5 mM
100 ± 49	178 ± 47	306 ± 46*	368 ± 49*

IN VIVO			
CONTROL	CM	CTR	CM + CTR
100 ± 8	168 ± 9 <sup>a</sup>	198 ± 16 <sup>b</sup>	306 ± 51 <sup>a, b</sup>

\* p < 0,05 vs Ca 0,6 mM.

<sup>a</sup> p < 0,001 vs control. <sup>b</sup> p < 0,05 vs CM. <sup>c</sup> p < 0,05 vs CTR

160

**EFFECTO DEL CALCIMIMÉTICO NPRS-568 SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE GLÁNDULAS PARATIROIDES HIPERPLÁSICAS DE RATA**

Quintero A\*, Almadén Y\*, Rodríguez ME\*, Canalejo R\*, López I\*\*, Aguilera-Tejero E\*\*, Canalejo A\*\*\*, Rodríguez M\*  
 \*Investigación (Nefrología). Hospital Reina Sofía. \*\*Dpto. Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba. \*\*\*Dpto. Biología Ambiental y Salud Pública. Universidad de Huelva.

**Introducción:** La hiperplasia paratiroidea es común en los pacientes urémicos. El descenso de calcio (Ca) induce la proliferación de las células paratiroides a través de su acción sobre el Receptor de Ca (RCA). Los calcimiméticos (CM), que actúan como agonistas del RCA, previenen el desarrollo de la hiperplasia paratiroidea en ratas urémicas. Sin embargo no se sabe si los CM revierten la hiperplasia paratiroidea.

**Objetivo:** Evaluar si el CM (NPRS568) disminuye la proliferación de las células paratiroides una vez que la hiperplasia paratiroidea se haya desarrollado.

**Métodos:** Se utilizaron ratas urémicas (Nx5/6) que seguidamente fueron alimentadas con una dieta de alto fósforo (1,2%) (DAP). Se realizaron tres protocolos que diferían en el grado de desarrollo de la hiperplasia y en la duración del tratamiento con el CM (NPRS568, i.p., 3 mg/kg/día). Protocolo I: 6 días en DAP (DAP-6d); el grupo tratado recibió además CM en los 3 últimos días (DAP-6d;CM-3d). Protocolo II: 10 días en DAP (DAP-10d) y tratamiento con CM durante los 7 últimos días (DAP-10d;CM-7d). Protocolo III: 15 días en DAP (DAP-15d) y tratamiento con CM durante los 7 últimos días (DAP-15d;CM-7d). Las ratas se sacrificaron 24 horas después de la última dosis de CM. La proliferación de células paratiroides se determinó mediante citometría de flujo (% células en fase S del ciclo celular) y se midieron parámetros bioquímicos.

**Resultados:** La administración de CM durante 7 días produjo un descenso significativo de la proliferación celular en ratas en las que se había inducido hiperplasia paratiroidea. Además se observó un descenso de PTH que fue proporcional a la disminución de la proliferación celular. Tres días de tratamiento con CM no fueron suficientes para producir un descenso de la proliferación.

**Conclusión:** En ratas urémicas el CM inhibe la proliferación de células paratiroides incluso después de haberse instaurado la hiperplasia paratiroidea.

	Protocolo I		Protocolo II		Protocolo III	
	DAP-6d	DAP-6d CM-3d	DAP-10d	DAP-10d CM-7d	DAP-15d	DAP-15d CM-7d
Proliferación (% cel. fase S)	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,5 ± 0,4	0,5 ± 0,1*	1,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1*
PTH (pg/ml)	254 ± 18	257 ± 65	231 ± 33	78 ± 30*	526 ± 37	298 ± 54*

\* p < 0,05 vs correspondiente DAP sin CM.

161

**PARATIROIDECTOMÍA QUÍMICA: REVISIÓN Y EXPERIENCIA**

Aznar Artilles Y, Fábado Alós S, Fenollosa Segarra M.<sup>a</sup>, Oltra Benavent AM.<sup>a</sup>, Pérez García A, Escobedo Rumoroso JM.<sup>a</sup>, Giménez Edo M.  
 Nefrología. Hospital General Universitario de Valencia.

El control del hiperparatiroidismo secundario (HPS) es uno de los objetivos principales en el manejo de la enfermedad ósea urémica. La utilización precoz de medidas preventivas y el tratamiento con pulsos de calcitriol, han sido útiles en el tratamiento, pero en casos avanzados no suele permitir un control adecuado de la enfermedad. Uno de los problemas es decidir cuándo indicar la paratiroidectomía en estos pacientes. En el paciente urémico podemos distinguir dos tipos de hiperplasia paratiroidea: la difusa y la nodular. Las glándulas paratiroides con hiperplasia nodular suelen ser resistentes al tratamiento médico, por lo que es importante ser capaces de diferenciar ambos tipos en función de los datos clínicos para hacer la selección de la modalidad terapéutica adecuada. En los casos de hiperplasia nodular que presentan sólo una o dos glándulas agrandadas, tenemos como alternativa la paratiroidectomía química con inyección percutánea de etanol con aguja fina (PEIT), que implica la destrucción selectiva de la glándula con hiperplasia nodular con la inyección de etanol bajo control ecográfico. Hay pocos estudios a gran escala sobre dicha técnica, mostrando todos ellos resultados satisfactorios en determinadas circunstancias.

Presentamos el caso de 4 pacientes con HPS resistente a la terapia médica con pulsos de calcitriol a los que se les realizó PEIT. La edad media era de 52,25 años, todos ellos tratados con CAPD por IRCT (media de estancia 19,75 meses), siendo la etiología de los mismos: 2 GNF crónica, 1 nefropatía intersticial y 1 nefropatía IgA. Los niveles medios de PTHi séricos fueron de 971,5 pg/ml, FAL de 338 U/l. Todos ellos presentaban 1 nódulo paratiroideo detectado por ecografía, salvo uno que presentaba 2 nódulos, aunque sólo se trató el de mayor tamaño. Tras varias sesiones de PEIT se observó una reducción de los niveles séricos de PTHi en tres casos, siendo los porcentajes de reducción de 17, 45 y 29%. Las complicaciones que se produjeron fueron dolor local leve en todos los casos en la zona de la inyección y disfonía en uno de los pacientes por parálisis transitoria del nervio laringeo recurrente, que duró 60 días. Tras nuestra experiencia y la revisión realizada, podríamos concluir que dicha técnica se trata de una alternativa a la cirugía en la recidiva del HPS postquirúrgico y en HPS con una o dos glándulas afectas (según estudios), precisando la intervención de un ecografista experimentado para su realización.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo, paratiroidectomía, etanol.

**REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN PARATIROIDEA POR CALCIO. IMPLICACIÓN DE PROTEÍNAS QUINASAS ACTIVADAS POR MITÓGENOS (MAPKS)**

Cañadillas S\*, Canalejo A\*\*, Rodríguez EM\*, Canalejo R\*, Rodríguez M\*, Almadén Y\*  
\*Investigación (Nefrología). Hospital Reina Sofía. \*\*Biología Ambiental y Salud Pública.

**Introducción:** En las células paratiroides, la activación del receptor de calcio (CaR) por calcio extracelular, incrementa la síntesis de ARNm de receptor de vitamina D (ARNmVDR) e inhibe la secreción de PTH a través señales intracelulares dependientes de la vía PLA2-AA. Además recientemente, se ha demostrado, en otros tipos celulares, que la activación del CaR modula la actividad MAPK.

**Objetivos:** Investigar la participación de MAPKs (concretamente, ERK-MAPK y p38-MAPK), en la regulación, por calcio, de la secreción de PTH y la expresión génica de VDR.

**Metodología:** Para evaluar la participación de las MAPK en la inhibición de la secreción de PTH, se incubaron a intervalos de 1 hora, glándulas paratiroides en calcio alto (1,5 mM) en presencia de inhibidores de ERK-MAPK (PD98059) y p38-MAPK (SB202190). Para evaluar la implicación de MAPK en regulación de la síntesis de ARNmVDR se incubaron durante 6 horas glándulas paratiroides de rata en presencia de dichos inhibidores. La cuantificación de PTH secretada se determinó mediante IRMA y el análisis de los niveles de ARNmVDR por RT-PCR.

**Resultados:** (ver tabla) La inhibición de la secreción de PTH inducida por alto calcio extracelular sólo desapareció en presencia del inhibidor específico de ERK-MAPK (PD98059). Asimismo, la adición de PD98059 a glándulas incubadas en alto calcio no implicó un incremento en los niveles de ARNmVDR. El tratamiento con SB202190, (inhibidor específico de p38-MAPK), no modificó el efecto del alto calcio sobre la expresión génica de VDR.

**Conclusión:** En la célula paratiroidea, la regulación, por Ca extracelular, de la secreción de PTH y de la síntesis de ARNmVDR (vía PLA2-AA) es, dependiente de la actividad ERK-MAPK y no de la actividad p38-MAPK.

**ALTERACIONES DE LA MASA ÓSEA EN PACIENTES CON LITIASIS RENAL DE REPETICIÓN. POLIMORFISMO DEL GEN VDR**

Moyano M.\*J\*, Gómez de Tejada MJ\*\*, Martí V\*, Ortega R\*, Sánchez-Palencia R\*, Moruna R\*\*, Miranda MJ\*\*, Pérez-Cano R\*\*  
Nefrología. \*\*Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

**Introducción:** Hemos estudiado pacientes con litiasis renal en los que valoramos la masa ósea, el metabolismo óseo y los alelos de genes del receptor de la vitamina D.

**Objetivo:** Relacionar la nefrolitiasis, así como la existencia o no de hipercalcemia con el metabolismo óseo, la DMO y el polimorfismo del gen del VDR.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron 32 pacientes con litiasis renal de repetición, sin otra enfermedad o tratamiento que afectara al metabolismo cálcico. Fueron clasificados en hipercalcémicos (15) o normocalcémicos (17) según la calciuria en orina de 24 h (hipercalcemia si > de 250 mg en mujeres ó > 300 mg en varones). Se les determinó PTH, 1,25 (OH)2 vit D, osteocalcina, &#946; crosslaps, DMO en columna lumbar (L2-L4) y en cuello femoral, y polimorfismo del gen del VDR.

**Resultados:** Los pacientes estudiados presentaban una masa ósea en L2-L4 significativamente inferior (p = 0,004) a la población normal de referencia (Z-score = -0,56 ± 1,03). Esta significación en cuanto a la Z-score se mantuvo en los pacientes hipercalcémicos (HC) (p = 0,03) pero no en los normocalcémicos (NC). En cuello femoral la masa ósea fue similar a la población normal en ambos grupos, aunque los HC tenían valores significativamente mayores que los NC (p = 0,04). En cuanto a los parámetros de remodelado óseo, no encontramos diferencias entre ambos grupos en los niveles de PTH ni de &#946;-crosslaps, pero sí observamos valores superiores de vitamina D en los HC, aunque sin significación estadística, y de osteocalcina en los NC, con una p = 0,001. La distribución de los alelos del VDR fue: BB = 10,7%, Bb = 53,6%, y bb = 35,7%.

**Conclusiones:** Los pacientes nefrolitiásicos estudiados presentan una menor DMO en L2-L4 con respecto a la población normal de referencia (Z-score), existiendo una mayor afectación en aquéllos con HC, sin que esto se aprecie en cuello femoral. En cuanto a los parámetros de remodelado y polimorfismo de VDR, consideramos que los resultados no son concluyentes, necesitando ampliar el número de casos para ello.

**REGULACIÓN DE LA ELIMINACIÓN DE FÓSFORO POR EL METABOLISMO ÓSEO**

Albalade M\*, De la Piedra C\*\*, Fernández C\*\*, Lefort M\*\*, Hernando P\*\*\*\*, Santana J\*\*\*\*, Hernández J\*, Caramelo C\*\*  
FRIAT Centro Santa Engracia. \*\*Servicio de Bioquímica. Fundación Jiménez Díaz. \*\*\*Servicio de Epidemiología. Hospital Clínico de San Carlos. \*\*\*\*FRIAT. Centro Los Llanos.

**Introducción:** Múltiples factores influyen sobre el metabolismo óseo: PTH, edad, uso de vitamina D y la interacción entre osteoprotegerina (OPG) y ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL). Por estudios previos, el hueso podría ser el origen del pool lábil de fósforo (P) que se considera intracelular durante la hemodilísis (HD).

**Objetivos:** Investigar el efecto que tiene el metabolismo óseo en la eliminación de P durante la HD, mediante un modelo complejo que incluye PTH, OPG y RANKL, además de distintos marcadores de formación y resorción ósea: fosfatasa alcalina ósea (FAo) y fosfatasa ácida tartrato resistente 5b (FATR-5b).

**Métodos:** Se incluyeron 28 pacientes en tratamiento con HD crónica sin función residual (18 hombres, 10 mujeres, mediana 66 ± 13 años). Al inicio de la sesión intermedia se sacaron muestras de sangre para: calcio, P, bicarbonato, PTH intacta, PTH (1-84), FAo, FATR 5b, OPG y RANKL. En la misma sesión se hizo una recogida continua del baño determinándose así el P total eliminado.

**Resultados:** La prueba de Pearson mostró una correlación entre la eliminación total de P y la concentración inicial de P (r = 0,59, p).

**Conclusiones:** La eliminación de P durante la HD está determinada por la interacción de varios factores resorptivos y formativos óseos, además de por la concentración de P predilísis, la edad y la administración de vitamina D.

Grupos	P	Ca x P Product	iPTH
TSD 1A	T0: 8,25; T+12: 5,12*	T0: 78; T+12: 49**	NS
TSD 1B	T0: 6,34; T+12: 4,85**	T0: 60; T+12: 48 ***	NS
TDD 2A	T0: 7,61; T+12: 4,34*	T0: 70; T+12: 40*	NS
TDD 2B	T0: 6,30; T+12: 4,74*	T0: 60; T+12: 46*	NS
TDD 1A	T+14: 6,78; T+26: 4,85**	T+14: 79; T+26: 47 **	NS
TDD 1B	T+14: 7,98; T+26: 5,02**	T+14: 65; T+26: 46 ***	NS
TSD 2A	T+14: 6,17; T+26: 4,74**	T+14: 59; T+26: 45 NS	NS
TSD 2B	T+14: 6,17; T+26: 5,12 NS	T+14: 57; T+26: 48 NS	NS

En todos los grupos: Ca = NS.

\*p < 0,001; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,05; NS: no significativo.

**OSTEOPENIA EN NIÑOS AFECTOS DE SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO. ¿SON LOS CORTICOIDES?**

García Nieto V, Luis Yanes M.\*I, Quintana Herrera M.\*C, Marrero Pérez C  
Nefrología Pediátrica. Hospital Ntra. Sra. de Candelaria.

**Introducción:** Los niños afectados de síndrome nefrótico idiopático (SNI) suelen recibir tratamiento con corticoides durante un tiempo prolongado. Además, la proteinuria favorece las pérdidas urinarias de vitamina D. En estudios previos, se ha comunicado que los niños con SNI pueden tener osteopenia. Para conocer mejor esta cuestión, hemos medido la densidad mineral ósea (DMO) a un grupo de niños con SNI y la hemos relacionado con determinados parámetros clínicos y bioquímicos.

**Pacientes y métodos:** Hemos estudiado 21 niños (15 V, 6 M) afectados de SNI. La edad al diagnóstico fue de 3,42 ± 1,41 años (rango: 1,42-7,92). Seis pacientes eran corticoides dependientes, once corticoides resistentes y cuatro corticoides resistentes. Un niño había sido tratado, además, con levamisol, tres con inmunosupresores, tres con ciclosporina A y otros cinco con estos dos últimos tipos de fármacos. La DMO se determinó mediante densitometría Hologic QDR-4500SL (DEXA). Se consideró osteopenia cuando el valor de Z-DMO fue menor de &#8211;1. La edad en que se realizó la densitometría fue de 7,93 ± 2,48 años (rango: 4,17-13,25). De las historias clínicas se recogieron, además, de ciertos datos clínicos y bioquímicos, si eran portadores de atopía o de prelitiasis (hipercalcemia, hipocitraturia, cristaturia).

**Resultados:** Nueve niños tenían osteopenia (42,8%) (Z-DMO: -1,57 ± 0,56) y 12 tenían la DMO normal (Z-DMO: &#8211;0,21 ± 0,55). La dosis total recibida de corticoides en los niños con osteopenia fue de 13,97 ± 5,41 g y la de los niños con DMO normal fue de 14,04 ± 0,02 g (ns). No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a las edades al diagnóstico y de la primera DMO, el número de recidivas, ni tampoco en cuanto a los niveles de creatinina y colesterol, la calciuria o la citraturia. Entre los niños con osteopenia, seis tenían prelitiasis y los otros tres eran atópicos.

**Conclusiones:** Hemos observado una elevada tasa de osteopenia en niños con SNI. La DMO no se relaciona con la dosis de corticoides recibida. Son necesarios nuevos estudios para saber si la prelitiasis y la atopía intervienen en la DMO de estos pacientes, pues, en ambos casos, puede existir una producción incrementada de citocinas con capacidad resorptiva ósea.

**EFEECTO TEMPORAL DE LA ACIDOSIS SOBRE LA SECRECIÓN DE PTH**

Mendoza García FJ\*, Aguilera Tejero E\*, Estepa Nieto JC\*, Rodríguez Portillo M\*\*, López Villalba I\*  
 \*Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba. \*\*Unidad de Experimentación. Hospital Universitario Reina Sofía.

Los enfermos con insuficiencia renal crónica suelen padecer acidosis metabólica, como consecuencia de la incapacidad del riñón para eliminar ácidos fijos. En estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación se ha demostrado un efecto estimulante directo de la acidosis metabólica sobre la secreción de hormona paratiroidea (PTH) en perros anestesiados durante 1 hora. El objetivo de este trabajo es comprobar si el efecto de la acidosis persiste en el tiempo, durante un periodo más prolongado, usando un modelo experimental en roedores. Se usaron 2 grupos de ratas Wistar: Control (n = 19) y Acidosis (n = 39), que recibieron (i.p.) 10 ml de solución Ringer (Control) ó 10 ml de una solución de HCl (Acidosis). Además, a las ratas del grupo Acidosis se les administró EDTA (i.m.) con el fin de evitar el aumento de calcio iónico que se produce como consecuencia del descenso del pH. Las ratas del grupo Acidosis se sacrificaron a las 2, 4 y 6 horas tras la inoculación del ácido. Previamente al sacrificio, se obtuvieron muestras de sangre arterial en las que se midió pH, Ca + 2 y pCO<sub>2</sub>, mediante electrodo selectivo, y PTH, por IRMA. El bicarbonato se calculó utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbach.

(Ver tabla adjunta)

Los resultados obtenidos en este modelo *in vivo* de rata ponen de manifiesto que el efecto estimulante de la acidosis sobre la secreción de PTH tiene un componente temporal, de manera que, para una misma caída de pH, cuanto más tiempo permanecen las ratas en acidosis metabólica mayor es la respuesta secretora de las glándulas paratiroideas. Este comportamiento es diferente al que se obtiene frente a otros estímulos (hipocalcemia) y probablemente sea indicativo de que la acidosis estimula el reclutamiento de células secretoras y/o la síntesis de PTH.

Palabras clave: PTH, acidosis, rata.

Grupo	pH	Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	PTH (pg/ml)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> pCO <sub>2</sub> (mEq/l)	(mmHg)
Control	7,45 ± 0,02	1,20 ± 0,01	25 ± 4	24,7 ± 0,5	38,2 ± 1,6
Acidosis 2 horas	7,17 ± 0,02*	1,25 ± 0,02	55 ± 6*	12,6 ± 1,0*	33,3 ± 2,5
Acidosis 4 horas	7,19 ± 0,02*	1,26 ± 0,03	103 ± 25*	11,9 ± 0,9*	33,2 ± 3,8
Acidosis 6 horas	7,20 ± 0,02*	1,20 ± 0,03	187 ± 39 <sup>ab</sup>	12,9 ± 1,4*	33,2 ± 3,3

**UTILIDAD DE LA COMBINACIÓN DE CALCITRIOL CON EL CALCIMIMÉTICO NPSR-568 EN EL CONTROL DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO-EFECTO SOBRE CALCIFICACIÓN VASCULAR**

López I\*, Mendoza FJ\*, Aguilera Tejero E\*, Estepa JC\*, Almadén Y\*\*, Quintero A\*\*, Cañadillas S\*\*, Rodríguez M\*\*  
 \*Dpto. Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba. \*\*Nefrología. Hospital Reina Sofía de Córdoba.

Los enfermos con insuficiencia renal crónica desarrollan hiperparatiroidismo secundario (HPT2). El tratamiento estándar actual del HPT2 incluye el uso de calcitriol (CTR) y de quelantes de fósforo. Uno de los mayores inconvenientes del CTR es puede propiciar la aparición de calcificaciones vasculares (CV). El calcimimético NPSR-568 es un activador alostérico del receptor de calcio que actúa inhibiendo la secreción de PTH y que podría ser muy útil en el control del HPT2 si se combina con el CTR. El objetivo de este trabajo es estudiar si la adición de NPSR-568 al tratamiento con CTR en ratas urémicas consigue controlar el HPT2 con un menor desarrollo de CV. Se usaron 3 grupos de ratas Wistar con nefrectomía 5/6 alimentadas con dieta Ca = 0,6%, P = 0,9%: Control (n = 5), CTR (n = 5) y CTR+NPSR-568 (n = 5). Las ratas se trataron durante 14 días. Las ratas CTR recibieron 20 ng/ratade CTR i.p. en días alternos y las ratas NPSR-568 + CTR recibieron además de CTR, en esa misma pauta, 1,5 mg/kg de calcimimético s.c. al día. Previamente al sacrificio (día 14) se obtuvieron muestras de sangre en las que se midió Ca<sup>2+</sup> mediante electrodo selectivo, PTH por IRMA, y P y creatinina por espectrofotometría. Tras realizar eutanasia, se disecó la aorta, se desmineralizó en ácido fórmico 10% y se midió el contenido de Ca (CaAO) y P (PAO) en el sobrenadante. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que CTR consigue controlar el HPT2 en ratas urémicas, pero provoca una importante mineralización vascular. La combinación NPSR-568 + CTR consigue un excelente control del HPT2 sin causar calcificación vascular. En conclusión, el NPSR-568 es un fármaco útil en el tratamiento del HPT2, ya que usado junto con CTR, puede reducir los efectos nocivos que éste presenta sobre los vasos sanguíneos.

Palabras clave: NPSR-568, calcitriol, hiperparatiroidismo secundario.

Grupo	Creatinina (mg/dl)	Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	P (mg/dl)	PTH (pg/ml)	CaAO mg/g tejido	PAO mg/g tejido
Control	0,95 ± 0,10	1,19 ± 0,02	6,1 ± 0,3	126,5 ± 35,8	2,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4
CTR	1,20 ± 0,27	1,23 ± 0,01	11,5 ± 2,7	21,5 ± 16,3 <sup>a</sup>	6,5 ± 2,8 <sup>ab</sup>	4,1 ± 2,1 <sup>ab</sup>
NPSR-568 + CTR	0,92 ± 0,10	1,27 ± 0,01 <sup>a</sup>	7,6 ± 1,2	16,7 ± 4,4 <sup>a</sup>	1,8 ± 0,1	0,6 ± 0,5

<sup>a</sup> p < 0,05 versus Control; <sup>b</sup> p < 0,05 versus NPSR-568 + CTR.

**LA PROGRESIÓN DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO ESTÁ RELACIONADA CON ALTERACIONES EN LA ESTABILIDAD Y REPARACIÓN DEL ADN**

Santamaría I\*, Álvarez Hernández D\*, Hervás J\*\*, Otero A\*\*\*, Queirós J\*\*\*\*, Cannata Andía JB\*  
 \*Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. \*\*Nefrología. Hospital Clínico de Granada. \*\*\*Nefrología. Complejo Hospitalario de Ourense. \*\*\*\*Nefrología. Hospital Geral de Santo Antonio (Oporto-Portugal).

La progresión del hiperparatiroidismo secundario severo condiciona un crecimiento nodular de la glándula paratiroidea, con escasa o nula capacidad de respuesta a estímulos externos, sin que todavía se conozcan los mecanismos genéticos implicados en este proceso.

El objetivo de este trabajo fue analizar los cambios de expresión génica que llevan a la aparición de autonomía y monoclonalidad en las glándulas paratiroideas, comparando los patrones de expresión de tejido policlonal difuso con los de tejido monoclonal nodular mediante una doble aproximación experimental: análisis de microarrays de ADN y realización de una genoteca de sustracción.

Se recogieron 96 glándulas paratiroideas, procedentes de distintos hospitales españoles, portugueses e italianos para su análisis. Tras la extracción del ARN de cada glándula, se seleccionaron 14 diagnosticadas como hiperplasias difusas y 14 como hiperplasias nodulares, por cumplir estrictos criterios requeridos de calidad de ARN y diagnóstico histológico preciso. El ARN de 8 glándulas difusas y 8 nodulares se analizó independientemente mediante microarrays de ADN (HG-Focus, Affymetrix), mientras que el ARN procedente de las 6 difusas y las 6 nodulares restantes se combinó equitativamente en dos grupos, de acuerdo con su diagnóstico patológico. Mientras los microarrays de ADN permiten el analizar el patrón de expresión completo de una muestra y compararlo con el de otra, en la genoteca de sustracción se descartan los ARNs comunes de las dos muestras y se enriquecen los ARNs específicos de cada una, para obtener 2 grupos de genes, cada uno representativo de un tipo de estado de evolución del hiperparatiroidismo secundario.

Los resultados de ambas aproximaciones experimentales fueron complementarios, ya que si bien las técnicas no generaron una concordancia completa en los genes de expresión diferencial, sí coincidieron en los procesos que parecen estar alterados por cambios genéticos.

De esta forma, se pudo comprobar como la estabilidad y la reparación del ADN está severamente comprometida en el tejido nodular (represión de TALDO1, PRDX2, POLB, DDB1 y XRCC1), que la proliferación celular está activada (activación de CDC25C y GRPR y represión de IMP-2) y que tanto la estabilidad del ARN como la síntesis proteica se encuentra disminuida (activación de SSRP1 y EIF4 y represión de HNRPU y AUF1). Los resultados obtenidos concuerdan con la identificación de un gran número de aberraciones cromosómicas en este tejido y alertan sobre la necesidad de un control precoz en la progresión del hiperparatiroidismo secundario con el fin de evitar cambios irreversibles en las glándulas.

**¿ES LA CRIOPRESERVACIÓN UN MÉTODO ADECUADO DE CONSERVACIÓN DE TEJIDO PARATIROIDEO PARA SU POSTERIOR REIMPLANTE?**

Álvarez Hernández D\*, Naves Díaz M\*, Carrillo López N\*, Torregrosa V\*\*, Jofre R\*\*\*, Galicia M\*, Cannata Andía JB\*  
 \*Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. \*\*Nefrología. Hospital Clínico de Barcelona. \*\*\*Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

La paratiroidectomía total con implante posterior de tejido glandular criopreservado es una técnica utilizada, basada en la indemnidad funcional del tejido tras su criopreservación. Con objeto de profundizar sobre este particular se estudió la respuesta al calcio y al calcitriol de glándulas paratiroideas hiperplásicas (nodulares y difusas) cultivadas tanto *in vivo* como tras haber sido criopreservadas.

Se utilizaron 40 glándulas paratiroideas procedentes de 37 pacientes con hiperparatiroidismo secundario avanzado. Las glándulas se dividieron en fragmentos de 1 m<sup>3</sup> que se cultivaron durante 60 horas en fresco otras su criopreservación. Durante el cultivo se estudió la viabilidad celular (citometría de flujo) y la funcionalidad de las glándulas, cuantificando la PTH sintetizada (Northern blot) y liberada (IRMA), en respuesta a cambios en la concentración de calcio (1,2 mM y 0,6 mM) o en respuesta a la adición de calcitriol (10-9 M y 10-8 M).

La viabilidad de las glándulas paratiroideas cultivadas *in vitro* tanto frescas como criopreservadas, se mantuvo superior al 80% durante todo el periodo de cultivo.

El 80% (8/10) de las glándulas paratiroideas cultivadas en fresco respondieron adecuadamente al cambio de calcio en el medio de 1,2 mM a 0,6 mM. La secreción de PTH aumentó un 76 ± 82%, sin observarse diferencias entre las glándulas difusas y nodulares. Por contra, sólo el 10% (1/10) de las glándulas cultivadas tras su criopreservación mantuvo su capacidad de respuesta al calcio.

En las glándulas paratiroideas cultivadas en fresco, la adición de calcitriol al medio de cultivo inhibió tanto la forma dosis dependiente tanto la síntesis de PTH (37% y 67% de inhibición para 10-9 M y 10-8 M respectivamente, p).

Las glándulas paratiroideas hiperplásicas cultivadas en fresco durante 60 horas conservaron su viabilidad así como su capacidad funcional de respuesta al calcio y al calcitriol de forma dosis dependiente. Sin embargo las glándulas criopreservadas mostraron una inadecuada respuesta a los descensos de calcio. Estos resultados experimentales demuestran una limitación en la capacidad de respuesta del tejido paratiroideo criopreservado que podría tener implicaciones funcionales importantes en el reimplante.

170

**UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA CON 99MTC-SESTAMIBI EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO CANDIDATOS A PARATIROIDECTOMÍA SUBTOTAL**

Torregrosa JV\*, Fuster D\*\*, Pons F\*\*, Fernández-Cruz L\*  
 \*Nefrología. \*\*Medicina Nuclear. Hospital Clinic. Barcelona.

**Introducción:** El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es una complicación frecuente de los pacientes con IRC. A pesar de las nuevas alternativas médicas, un porcentaje de entre 10-15% de pacientes muestra muy difícil control que requiere paratiroidectomía como única alternativa. La gammagrafía con 99mTc-sestamibi (MIBI) ha demostrado ser útil para detectar aquellas glándulas que presentan un funcionalismo aumentado. El objetivo de este estudio es valorar si esta técnica puede ser de ayuda para determinar que glándulas paratiroides deben ser resecaadas en una paratiroidectomía subtotal (PTxS).

**Métodos:** Se han estudiado retrospectivamente 32 pacientes (17 mujeres, 15 hombres) (edad media 49±6,17;15) afectos de IRC (26 en HD/ 6 con trasplante renal) e HPTS de difícil control (PTHi = 837±571 pg/ml), a los que se practicó PTxS. A todos los pacientes se les realizó estudio gammagráfico en doble fase con 740MBq de 99mTc-sestamibi, previo a la PTxS. Se obtuvieron imágenes planares de la región cervical y torácica superior a los 15 minutos y a las 2 horas postadministración del radiotrazador. Se realizó estudio anatómopatológico de todas las glándulas resecaadas. El periodo de seguimiento fue de 8,7 ± 0,4 años.

**Resultados:** La gammagrafía cervical mostró distintos grados de captación: 1 área en 8 pacientes, 2 áreas en 15, 3 áreas en 8 y ausencia de captación en 1. Tras la PTxS y durante el periodo de seguimiento, 25 pacientes mostraron correcto control del HPTS con tratamiento médico, pero 7 pacientes presentaron recidiva del HPTS de difícil manejo clínico que requirió realizar una segunda paratiroidectomía. En todos los pacientes que requirieron segunda PTxS la glándula preservada mostraba captación de radiotrazador en la gammagrafía previa a la primera PTxS. En 22/25 pacientes sin recidiva, la glándula preservada era negativa. En los 3 restantes la glándula preservada era positiva. Hubo correlación significativa entre glándula con captación y recidiva así como glándula sin captación y ausencia de recidiva (p).

**Conclusiones:** La gammagrafía con 99mTc-sestamibi en doble fase puede ser de gran utilidad para determinar que glándula debe ser preservada en pacientes con HPTS candidatos a paratiroidectomía subtotal.

171

**EFFECTO DE SEVELÁMER SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO DEL PACIENTE URÉMICO**

Esteban RJ, Jiménez M, Palomares M, Bravo JA, Luna JD, Asensio C  
 Nefrología. HU Virgen de las Nieves.

**Introducción:** Sevelámer es un quelante de fósforo libre de calcio y aluminio indicado en la hiperfosforemia urémica, y estudios recientes reportan efecto hipolipemian-te. Evaluamos el papel de sevelámer sobre el perfil lipídico en nuestra población.

**Método:** Realizamos estudio retrospectivo en pacientes hemodializados durante dos años. Registramos datos biodemográficos, y trimestralmente se cuantificó en suero colesterol total (CT), c-LDL, c-HDL y triglicéridos (TG), expresados en mg/dL. Atendiendo al tratamiento, comparamos los registros clasificados en tres grupos: 1) determinaciones de pacientes tratados con sevelámer durante 3 meses o más; 2) determinaciones de pacientes no tratados con sevelámer ni estatinas y aquellos de pacientes antes de iniciar tratº con sevelámer; y 3) determinaciones de pacientes tratados con alguna estatina durante más de 3 meses.

**Resultados:** De los 40 pacientes evaluados (45% mujeres), 12 participaron en el grupo 1), 17 en el grupo 2), y 11 en el grupo 3). La dosis media de sevelámer fue de 4.27 ± 2.24 g/día. El 17,5% fueron VHC positivos. No hubo diferencias significativas entre los grupos 1, 2 y 3 respecto a TG. En la tabla 1 se resumen los resultados significativos. Tabla 1. Comparaciones del perfil lipídico según grupo. CT, c-LDL y c-HDL fueron inferiores en el grupo 1 respecto al 2 (p < 0,42, n = 46; r = -0,30, n = 45; p).

**Conclusión:** Sevelámer reduce colesterol total y sus fracciones en pacientes urémicos, con probable efecto dosis dependiente.

	p 1º	2º	3º	p
CT	1	2	11	0,1
c-LDL	1	2	11	0,1
c-HDL	1	2	11	0,1
TG	1	2	11	0,1
LDL	1	2	11	0,1
HDL	1	2	11	0,1
LDL/HDL	1	2	11	0,1
LDL/CT	1	2	11	0,1
LDL/HDL/CT	1	2	11	0,1

172

**PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS. UTILIDAD DEL SCREENING MEDIANTE DEXA DE FALANGE (ACCUDEXA)**

Ribera L\*, Almirall J\*, Casado E\*\*, Esteve V\*, López T\*, Larrosa M\*\*, García M\*  
 \*Nefrología. \*\*Reumatología. Corporació Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell.

La osteoporosis conlleva una notable morbilidad en la población general, siendo aun más importante en la población en diálisis.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de osteoporosis en nuestra población en hemodiálisis (HD). Valorar la ACCUDEXA como método de screening y evaluar los factores clínicos y biológicos asociados a la presencia de osteoporosis.

**Material y métodos:** Se han estudiado 127 pacientes en HD. Edad media 65,8 ± 14,6 años, 77 hombres y 50 mujeres. Se analizaron diferentes variables clínicas (edad, sexo, tiempo en HD, tratamiento con quelantes cálcicos o vitamina D, administración de corticoides, PTX), así como los parámetros analíticos (albúmina, calcio, fósforo, PTH, Al, FA) obtenidos a lo largo del último año. A todos los pacientes se les midió la densidad mineral ósea (DMO) mediante el sistema ACCUDEXA, un equipo de absorciometría fónica dual por rayos X aplicado en la 2ª falange del dedo medio de la mano no dominante.

**Resultados:** 72 pacientes (56,6%) han mostrado una DMO reducida. La prevalencia de osteoporosis utilizando los criterios de la OMS (valor de T < -2,5) ha sido del 25,2% y el 31,5% presentaban osteopenia. Utilizando una T < -1,65 como definición de osteoporosis (Fiter 2001) la prevalencia fue del 42%. Las variables relacionadas con la presencia de osteoporosis fueron: la edad (72 ± 10 vs 60 ± 16 años; p = 0,001), sexo femenino (p = 0,015), tiempo de HD (68 ± 54 vs 36 ± 26 meses; p).

**Conclusiones:**  
 1. La prevalencia de osteoporosis en los pacientes en HD es alta (según criterios de la OMS: 25%, según Fiter: 42%).  
 2. La presencia de osteoporosis se correlaciona con la edad, el tiempo en HD, grado de hiperparatiroidismo secundario y administración de esteroides.  
 3. El sistema ACCUDEXA de falange es útil como método de screening, aunque son necesarios estudios comparativos con la densitometría convencional para definir mejor los puntos de corte en este tipo de pacientes.

173

**MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO EN HEMODIÁLISIS (HD)**

Albalade M\*, Fernández C\*\*, De la Piedra C\*\*\*, Lefort M\*\*\*, Hernando P\*\*\*\*, Santana H\*\*\*\*, Ramos A\*\*\*\*\*, Caramelo C\*\*\*\*  
 \*FRIAT. Centro Santa Engracia. \*\*Servicio de Epidemiología. Hospital Clínico de San Carlos. \*\*\*Servicio de Bioquímica. FJD. \*\*\*\*FRIAT. Centro Los Llanos. \*\*\*\*\*Servicio de Nefrología. FJD.

**Introducción:** La respuesta ósea en la osteodistrofia renal (ODR) no se explica simplemente por los valores de la PTH, sino que es el resultado de una interacción compleja entre distintos factores reguladores. La descripción de estas interacciones es aún incompleta, sin datos con medidas simultáneas de todas ellas. Objetivos: Sobre una definición de ODR basada en la PTH y fosfatasa alcalina ósea (FAo) estudiar interacciones con osteoprotegerina (OPG), ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), y los índices PTH/OPG y RANKL/OPG.

**Métodos:** Se obtuvieron muestras de sangre prediálisis de 18 V y 10 M en HD crónica (mediana 66 ± 13 años). Se midieron: calcio, P, PTH intacta, PTH (1-84), PTHc terminal, FAo, fosfatasa ácida tartrato-resistente-5b (FATRS5b), OPG y RANKL.

**Resultados:** Los valores medios (DE) fueron: Ca 9,4(0,8) mg/dL, P 5,4(1,6) mg/dL, PTHi 429,7(379,6) pg/mL, PTH(1-84) 353(350) pg/mL, PTHc 76,7(79,8) pg/mL, FAo 36,7(43,1) & #956;g/L, TRACP-Sb 4,6(2,5) U/L, RANKL1,03 (1,02) pmol/L, OPG 16,2(12,5) pmol/L. Se compararon grupos extremos: a) enfermedad ósea adinámica (EOA): PTH450 pg/mL y FAo > 20 & #956;g/L (n = 9) (tabla 1). El resto de los pacientes (n = 13) presentaban distintos patrones: o PTH o PTH: 150 y 450 pg/mL, FAo o PTH: 150 y 450 pg/mL, FAo > 20 & #956;g/L: 5 o PTH > 450 pg/mL, FAo.

**Conclusiones:**  
 1. El uso de parámetros bioquímicos combinados permite identificar tipos de ODR no exactamente correspondientes a EOA o HPTH2º.  
 2. La concentración de OPG es mayor en los pacientes con HPTH2º, pero la relación PTH/OPG es probablemente un mejor indicador de qué ocurre realmente en el hueso.  
 3. Se muestra por primera vez la concentración de RANKL que es similar a la población normal.

	EOA (n = 6)	HPTH (n = 9)	P
PTHi(pg/mL)	68,3 ± 42	947,6 ± 249,2	0,000
PTH(1-84) (pg/mL)	48,5 ± 28	810,1 ± 308,2	0,000
PTHc (pg/mL)	19,8 ± 16,9	137,5 ± 118,9	0,03
PTH(1-84)/PTHc	6,7 ± 7,3	20,7 ± 23,9	ns
FATR5b (U/L)	2,8 ± 1,1	8,3 ± 2,1	0,000
FAo (µg/L)	12,8 ± 1,4	84,9 ± 57,9	0,01
RANKL(pmol/L)	0,60 ± 0,84	0,94 ± 0,77	ns
OPG(pmol/L)	7,8 ± 2,3	18,2 ± 11,5	0,04
RANKL/OPG	0,08 ± 0,1	0,08 ± 0,07	ns
PTH/OPG	10,2 ± 8,7	75,2 ± 53,3	0,01

**TRATAMIENTO CON SEVELÁMER (SEV) EN FUNCIÓN DEL CONTENIDO DE FÓSFORO (P) DE LOS ALIMENTOS Y LOS HÁBITOS DIETÉTICOS HISPÁNICOS EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA (HD)**

Mouzo R\*, García Sierra F\*, Lombardi \*V, Rodríguez J\*, Castro P\*\*, Álvarez A\*\*, Rosellón J\*\*\*, Sucasas E\*\*\*  
*Nefrología. \*\*Laboratorio. \*\*\*Cardiología. Hospital General Juan Cardona. Ferrol. A Coruña.*

**Introducción:** Nuestros hábitos dietéticos difieren de los anglosajones. Como SEV no se absorbe y actúa directamente sobre el alimento ingerido, no parece lógico dar tres dosis iguales si el contenido de P es diferente.

**Objetivo:** Conseguir valores séricos: P.

**Métodos:** Recibieron SEV en dos fases (F) de 12 semanas. Periodos de washout de dos semanas antes y después de cada F. Se dividieron en 2 grupos: G1 recibió SEV en 3 dosis iguales (TSD) y G2 3 dosis diferentes (TDD). Después del washout, G1 recibió SEV en TDD y G2 fue tratado con TSD. Cada grupo se subdividió (SG) en A si recibían SEV durante la diálisis y en B si no lo hacían. Durante la F2, GA de F1 se convirtió en GB y GB de F1 en GA. En F2, el SGA recibió 1.600 mg de SEV en vez de 800 mg como en F1. Aporte P en la dieta: 1.000 mg/día. En todos los pacientes se realizaron encuestas dietéticas. Laboratorio: Pre-post washout: Ca, P, CaxP, PTHi, y cada 2 semanas se valoró Ca, P, CaxP, para ajuste de dosis de SEV, además de otros parámetros.

**Resultados:**

Grupos	P	Ca x P Product	iPTH
TSD 1A	T0: 8.25; T+12: 5.12*	T0: 78; T+12: 49**	NS
TSD 1B	T0: 6.34; T+12: 4.85**	T0: 60; T+12: 48 ***	NS
TDD 2A	T0: 7.61; T+12: 4.34*	T0: 70; T+12: 40*	NS
TDD 2B	T0: 6.30; T+12: 4.74*	T0: 60; T+12: 46*	NS
TDD 1A	T+14: 6.78; T+26: 4.85**	T+14: 79; T+26: 47 ***	NS
TDD 1B	T+14: 7.98; T+26: 5.02**	T+14: 65; T+26: 46 ***	NS
TSD 2A	T+14: 6.17; T+26: 4.74**	T+14: 59; T+26: 45 NS	NS
TSD 2B	T+14: 6.17; T+26: 5.12 NS	T+14: 57; T+26: 48NS	NS

En todos los grupos: Ca = NS  
 \*p < 0.001, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.05; NS: no significativo.

**Conclusiones:** La respuesta en todos los pacientes fue excelente. Sin embargo, una mayor reducción del P y del producto CaxP se observó cuando SEV se administró de acuerdo con la cantidad de P ingerido, sin producirse cambios en Ca y PHTi. Se demostraron además otros efectos beneficiosos como la mejoría del perfil lipídico. Por lo tanto, con esta forma de administrar SEV se pueden alcanzar los objetivos terapéuticos postulados y a la vez contribuir a reducir la morbi-mortalidad de los pacientes en HD asociada a un mal control del metabolismo del fósforo.

**QUELANTES DEL FÓSFORO. EXPERIENCIA CON SEVELÁMER EN NUESTRO CENTRO**

Moreno López R, García Mena M, Sánchez Bielsa F  
*Nefrología. Hospital San Juan de Dios. Zaragoza.*

**Objetivos:** Evaluar la utilización de quelantes del fósforo en nuestra unidad. Determinar la tolerancia y posibles complicaciones.

**Material y métodos:** Se estudia a todos nuestros pacientes en hemodiálisis en abril de 2004. Analizamos el tratamiento con quelantes del fósforo y el control de calcio y fósforo obtenidos. Introducimos sevelámer progresivamente en los últimos 18 meses en pacientes polimedrados con escaso cumplimiento terapéutico, en los que el control resultaba difícil con otros fármacos, cuando los niveles de aluminio sérico aumentaban y cuando el tratamiento con vitamina D intravenosa determinaba un incremento de los valores de fósforo.

**Resultados:** El 71% recibe tratamiento con quelantes cálcicos (acetato o carbonato cálcico), el 66,3% incluye en su tratamiento sevelámer, solamente en un 9,7% de los casos se utilizan los quelantes aluminicos y un 3,2% no precisan ningún quelante. El 45% utiliza un solo fármaco, sevelámer (47,6%) y quelantes cálcicos (47,6%), utilizándose los quelantes aluminicos en monoterapia sólo en el 4,7% de los casos. El 51% de pacientes necesita dos fármacos para el control del fósforo, siendo la combinación sevelámer y quelantes cálcicos (85,1%) la más utilizada, seguida de la combinación de quelantes cálcicos y aluminicos (12,7%). Solamente en el 2,1% la terapia utilizada es sevelámer y quelantes aluminicos.

Con esta distribución de fármacos en la población analizada se obtiene una media de calcio de 9,74 ± 0,66 mg/dl y una media de fósforo de 5,11 ± 1,4 mg/dl. La normocalcemia, considerando como tal los valores de calcio por debajo de 10,5 mg/dl, se consigue en el 83,69% de los casos y el fósforo controlado (en más de dieciocho meses de seguimiento de tratamiento con sevelámer, sólo se ha tenido que retirar su uso en tres pacientes por intolerancia digestiva).

**Conclusiones:** La utilización de quelantes aluminicos es pequeña en nuestra unidad. La combinación de quelantes cálcicos y sevelámer es la preferida cuando el control del fósforo es difícil. Sevelámer supone otra herramienta más en el control del fósforo y su utilización evita las complicaciones derivadas de las altas dosis de otros quelantes.

**CARCINOMA DE PARATIROIDES ASOCIADO A PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN HEMODIÁLISIS**

Esteve V\*, Torregrosa JV\*\*, Ybarra J\*\*, Fuster D\*\*\*, Sabater L\*\*\*\*, Fernández Cruz L\*\*\*\*\*, Campistol JM\*\*  
*\*Nefrología. Corporación Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí (UAB). \*\*Unidad Trasplante Renal. \*\*\*Medicina Nuclear. \*\*\*\*Cirugía. Hospital Clínic Barcelona.*

**Introducción:** Gran parte de los pacientes con IRC en hemodiálisis durante muchos años presentan hiperparatiroidismo secundario (SHP). Por el contrario, la presencia de carcinoma de paratiroides (CP) es muy infrecuente, siendo solamente 17 los casos publicados en la literatura. El CP es una rara enfermedad caracterizada por la rápida aparición de sus síntomas y su variable evolución, precisando un alto índice de sospecha para su correcto diagnóstico. En los enfermos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis es más difícil de sospechar, dada la elevada presencia de SHP.

**Métodos:** Presentamos dos casos de CP extraídos de una serie de 160 pacientes con SHP moderado-severo sometidos a paratiroidectomía en nuestro centro en los últimos 10 años y comparamos sus hallazgos clínicos con los 17 casos publicados previamente con una discusión de su patología.

**Resultados:** Comparados con la población de SHP, observamos que los pacientes con CP mostraban niveles sanguíneos mucho más elevados de PTHi, calcio, fosfato y fosfatasa alcalina séricos. El diagnóstico final de CP fue histopatológico, mostrando invasión capsular o de los vasos sanguíneos.

**Conclusiones:**

1. No encontramos hallazgos clínicos preoperatorios que sean capaces de distinguir claramente a los pacientes con hiperplasia glandular en hemodiálisis de aquellos con CP.
2. Estudios de localización deberían realizarse precozmente, dado que la resección quirúrgica en bloque es la única posibilidad de curación.

**LA HIPERFOSFATEMIA TIENE MAYOR RELEVANCIA PRONÓSTICO QUE LA PTH EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

Puerta R, Pérez-García R, Rodríguez Benitez P, Amann R, Fernández L, Verde E, Jofre R, López Gómez JM  
*Nefrología. HGU Gregorio Marañón.*

Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo constituyen una de las principales fuentes de complicaciones en los pacientes en hemodiálisis (HD). Desde hace años, se viene describiendo que en poblaciones norteamericanas en HD, con una fosfatemia media de 6 mg/dl, la hiperfosfatemia implica un riesgo elevado de muerte. Los objetivos de este estudio son: Describir los tipos de alteraciones bioquímicas en un corte transversal de pacientes españoles actuales en HD (2002-2004); valorar su evolución y concordancia en el tiempo y ver sus implicaciones en la mortalidad.

Se estudiaron 323 pacientes prevalentes en HD, pertenecientes a un hospital (84) y a un centro satélite (239), con una edad media 65 ± 14,3 años, 186 mujeres y 137 hombres, 23% diabéticos. En un control prehemodiálisis se valoró: CaT, P, iPTH, Fosfatasa alcalina (FA) y magnesio. Se registró el tratamiento con quelantes de fósforo (QP) y calcitriol. Al cabo de un año, se repitieron estos controles en los pacientes que seguían activos. El seguimiento fue de 28 meses.

La media + DT + IC95% del CaT era 9,4 ± 0,77 (9,2-9,4); P 4,9 ± 1,4(4,7-5,1); iPTH 360 ± 373 (318-403); CaxP 45,8 ± 13 (44,3-47,1); FA 255 ± 162 (236-272); Mg 2,47 ± 0,42 (2,4-2,5). El 50% de los pacientes estaban con QP con Al, 2,1 g/d; 46% con QP con Ca, 1,8 g/d; el 11% con Sevelamer 3,5 g/d y el 46% con calcitriol. Dividiendo a la población según sus niveles de iPTH de acuerdo con las DOQI, el 42% tenían unos niveles menores de 150 pg/ml, el 24% entre 150 y 300; el 28% entre 300 y 800 y el 7,4% más de 800. La iPTH se correlacionaba directamente con el fósforo, CaT y FA e inversamente con la edad. El P directamente con la PTH y Mg e inversamente con la edad. Los niveles al cabo de un año concordaban (coeficiente alfa 0,87-0,75) y se correlacionaban significativamente con los previos. La diferencia por pares era significativa para el CaT y iPTH y no para el P. IC: 0,156-0,163.

Dividida la población en cuartiles respecto al P, el cuartil 4, con P > 6mg/dl, presentaba una supervivencia significativamente peor a los dos años que el resto y que el cuartil 3, Log rank p = 0,021, OR 1,4 (1,1-1,6). Las supervivencias de los cuartiles de CaT, iPTH y CaxP no mostraban diferencias significativas.

**Conclusiones:** Nuestra población en HD tiene unos niveles de fósforo inferiores a los de las series norteamericanas. Dos tercios de los pacientes tienen una iPTH inferior a 300 pg/ml. Los pacientes con P elevados tienen un riesgo de muerte superior al del resto.

**ESTADO DEL METABOLISMO FOSFOCALCÍCO EN PACIENTES EN DIÁLISIS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

Gorriz JL, Maduell F, Pons R, Santiago C, Pallardo LM  
*En nombre del Grupo Multicéntrico de Estudio del metabolismo fosfocálcico en la Comunidad Valenciana.*

**Objetivo:** Conocer la situación de la enfermedad ósea en pacientes en diálisis en la Comunidad Valenciana, así como las prácticas clínicas para el control de la misma.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio transversal analizando los datos epidemiológicos y parámetros del metabolismo fosfocálcico recogidos durante diciembre 2003 en centros de diálisis de la Comunidad Valenciana. Se han incluido 2.558 pacientes de 42 centros (100% de la población en diálisis), 1.567 varones (61,3%) y 991 mujeres (38,7%). Edad media: 64,8 ± 14 años (rango: 13-98). El 93,4% (2.388 pacientes) recibían tratamiento con hemodiálisis y el 6,6% (170 pacientes) diálisis peritoneal. Presentaban diabetes 503 pacientes (19,7%). Los niveles de corte para estudio de calcio, fósforo, producto calcio-fósforo y PTH se realizaron según las recomendaciones de las guías DOQI.

**Resultados:** Los valores promedio de calcio fueron 9,5 ± 0,7 mg/dl, fósforo: 4,9 ± 1,5 mg/dl, PTH: 294 ± 341 pg/ml (rango: 1-3.069), producto calcio-fósforo: 47 ± 15 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. El 47,3% de los pacientes recibían algún tipo de vitamina D. El 5,3% de los pacientes presentaban hipocalcemia (10,2 mg/dl), de los cuales el 59% recibían vitamina D. El 14,3% de pacientes presentaban hipofosforemia (5,5 mg/dl), de los cuales un 9,2% superaba los 7 mg/dl. El producto calcio fósforo fue menor de 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> en el 73,8% de pacientes, entre 55-72 en el 20% y mayor de 72 en el 6,2% restante. El 31% de pacientes presentaban hiperparatiroidismo secundario (PTH > 300 pg/ml), siendo severo en un 11,8% (> 600 pg/ml). El 42,5% presentaba PTH menor de 150 pg/ml, siendo el 28,2%.

**Conclusión:** En la población en diálisis de la Comunidad Valenciana, se observa que cumplen las recomendaciones clínicas de las guías DOQI el 45% en el control de la calcemia, el 56% en el control de la fósforemia, el 74% en el producto calcio-fósforo y el 26% en los niveles de PTH y sólo el 12% las cumplían todas.

**EL ALUMINIO (AL) EJERCE SU EFECTO INHIBITORIO SOBRE LA SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE PARATHORMONA A TRAVÉS DE SU POTENTE EFECTO AGONISTA SOBRE EL SENSOR DE CALCIO (CAR)**

González Suárez I\*, Carrillo López N\*, Álvarez-Hernández D\*, Naves Díaz M\*\*, Fernández Coto M.\*T\*\*\*, Menéndez Rodríguez P\*, Fernández Martín JL\*, Cannata Andía JB\*

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. \*\*Servicio de Bioquímica. \*\*\*Servicio de Anatomía Patológica II. Hospital Universitario Central de Asturias.*

Los mecanismos por los que el Al inhibe la función paratiroidea no han sido completamente descritos. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del Al sobre la activación del CaR, la expresión del CaR y de la PTH, la proliferación celular y apoptosis de la glándula paratiroides; y el nivel de acción (transcripcional o post-transcripcional).

Los ensayos de activación del CaR (N = 3) se realizaron en células embrionarias de riñón humano transfectadas con el gen del CaR. Las células fueron incubadas con CaCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub> or NaCl (control) y se midió los cambios en el Ca intracelular.

El estudio de los demás mecanismos se realizó en un modelo de cultivo tisular de glándulas paratiroides. Las glándulas de 424 ratas con función renal normal fueron extraídas e incubadas durante 24 horas con un medio que contenía suero de rata o suero de rata sobrecargado con Al. Se midió la secreción de PTH y los niveles de mRNA de CaR y PTH mediante RT-PCR cuantitativa y/o Northern blot. La proliferación celular y la expresión de la proteína CaR se midió mediante inmunohistoquímica. La apoptosis mediante TUNEL e incorporación de iodo de propidio. En los estudios transcripcionales (run-on) (N = 2) se extrajeron los núcleos, se realizó una transcripción *in vitro* empleando UTP marcado y el RNA obtenido se hibridó con una membrana que contenía sondas de PTH, CaR y GAPDH.

El Al fue capaz de activar el CaR de forma significativa (p 100 veces más potente que el Ca).

El Al produjo un descenso cercano a un 60% en los niveles de mRNA de PTH y de CaR. Las glándulas cultivadas con Al mostraron una tasa de transcripción similar a los controles, demostrando que la inhibición del mRNA de la PTH y CaR es post-transcripcional. Sin embargo, no se observaron cambios en los niveles de proteína del CaR detectado por inmunohistoquímica (24,4 ± 9,2 -Al- vs 26,4 ± 9,9 -control-, UA). Las glándulas paratiroides cultivadas con Al presentaron una tasa de proliferación menor (2,9 ± 5,1-Al- vs 15,8±10,5-control-, cels/mm<sup>2</sup>). No se detectó apoptosis en ninguna de las glándulas.

Este estudio demuestra por primera vez que el Al actúa activando el CaR de forma potente haciendo la glándula paratiroides más sensible al Ca existente.

**CALCIFICACIONES VASCULARES, MASA ÓSEA, FRACTURAS VERTEBRALES Y MORTALIDAD EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

Rodríguez García M\*, Gómez Alonso C\*, Naves Díaz M\*, Díaz López JB\*, Gago E\*\*, Megido J\*\*\*, Céspedes M\*\*\*\*, Cannata Andía JB\*  
*\*Metabolismo Óseo y Mineral. \*\*Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. \*\*\*Hemodiálisis. Cruz Roja de Gijón. \*\*\*\*Hemodiálisis. Cruz Roja de Oviedo.*

El metabolismo óseo y las calcificaciones vasculares comparten mecanismos fisiopatogénicos. El objetivo del estudio fue estudiar la masa ósea y determinar la prevalencia y severidad de calcificaciones vasculares y fracturas vertebrales en pacientes de siete centros de hemodiálisis (HD).

El estudio incluyó 121 hombres y 72 mujeres, edad media 65 ± 14 años, tiempo en diálisis de 3,5 ± 4,2 años. Se recogieron datos generales, enfermedad renal, tratamientos (dosis acumulada de ingesta de calcio, calcitriol, aluminio, corticoides) y datos analíticos de toda su estancia en diálisis. Se realizó radiología (columna dorsal, lumbar, pelvis y manos). Dos expertos de forma independiente y sin conocer la historia evaluaron la presencia de fracturas vertebrales (criterios de Genant) y severidad de calcificaciones vasculares (aórticas, ilíacas, femorales, uterino-espermáticas, radiales, palmares, digitales) según método semicuantitativo (Clínica Mayo) comparándola con población no seleccionada (estudio EVOS) de la misma edad y área geográfica (308 hombres, 316 mujeres). Se cuantificó masa ósea por método periférico (radiogrametría radiológica digital).

La prevalencia global de fracturas vertebrales fue 26,5% en pacientes en HD vs 25% en población general y la masa ósea fue de 0,532 ± 0,041 g/cm<sup>2</sup> vs 0,536 ± 0,068 g/cm<sup>2</sup>. En mujeres hubo un aumento de fracturas vertebrales (33% vs 27%).

La prevalencia de calcificaciones aórticas fue 79% en HD vs 37,5% en población general (hombres 80% vs 45%, mujeres 78% vs 30%). El riesgo relativo (RR) de calcificaciones aórticas fue 8,7 veces superior en pacientes en HD (5,0-15,0) ajustado por edad y sexo. El 58% de pacientes en HD tenían calcificaciones aórticas severas frente al 45,5% de población general, con mayores diferencias en mujeres (71% vs 45%, p = 0,07). Los pacientes con calcificaciones femorales, uterino-espermáticas y aórticas tuvieron mayor riesgo de padecer fracturas vertebrales [RR = 3,7 (1,3-10,5), 3,9 (1,4-10,6) y 1,9 (0,5-7,4) respectivamente]. Tras dos años de seguimiento fallecieron 33% de pacientes. La prevalencia de fracturas vertebrales fue mayor en las mujeres que fallecieron (59% vs 19%, p = 0,006).

En conclusión, la masa ósea y la prevalencia de fracturas vertebrales fue similar a la de la población general, la presencia de calcificaciones aórticas fue mayor y más severa en pacientes en HD, siendo las diferencias más marcadas en mujeres. Las calcificaciones femorales y uterino-espermáticas se asociaron con mayor riesgo de fracturas vertebrales. En mujeres, la mortalidad se asoció con la presencia de fracturas vertebrales.

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, PARA VALORAR EFICACIA DEL PAMIDRONATO EN LA PREVENCIÓN DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA (DMO) EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL (TR)**

Torregrosa JV\*, Gentil MA\*\*, Bravo J\*\*\*, Guirado L\*\*\*\*, Cubero J\*\*\*\*\*, Monegal A\*\*\*\*\*

*\*Trasplante renal. Hospital Clínic. Barcelona. \*\*Nefrología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. \*\*\*Nefrología. Hospital Virgen de las Nieves. \*\*\*\*Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona. \*\*\*\*\*Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. \*\*\*\*\*Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona.*

**Objetivo:** Analizar la eficacia del tratamiento con Pamidronato disódico en la prevención de la pérdida de DMO en pacientes con IRC sometidos a TR.

**Pacientes y métodos:** Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. Se analizaron 39 pacientes (26 hombres/13 mujeres) de edad media 54 ± 15 años, que cumplieron todos los criterios de inclusión (osteopenia u osteoporosis en el momento del TR) y siguieron correctamente el protocolo de estudio. Se aleatorizaron en dos grupos (G1 y G2) que recibieron en la primera semana post-TR y a los 3 meses, Pamidronato 30 mg/ev (G1) ó Placebo (G2). Todos los pacientes recibieron tratamiento con Ca y vitamina D así como CsA, Prednisona y MMF durante todo el periodo de estudio. Se determinó Rx y Densitometría ósea (DEXA) de columna dorso-lumbar y fémur en la primera semana post-TR y a los 6 y 12 meses, así como determinaciones bioquímicas que incluían función renal y niveles séricos de Ca, P, FA, Al, Calcitriol, Calcitriol y PTHi que se realizaron pre-TR, a las 24 horas pre y post administración del pamidronato/placebo y a los 6 y 12 meses post-TR.

**Resultados:** No hubo diferencias significativas en características basales de ambos grupos (sexo, edad, tiempo en HD y PTHi). Se observaron diferencias significativas en la evolución de la DMO entre los pacientes del G1 y G2 en columna lumbar (L2-L4 G1: basal 0,94 vs 1 año 0,952 g/cm<sup>2</sup>; G2 basal 1,001 vs 1 año 0,939 g/cm<sup>2</sup>; P = 0,03) y trocánter (G1: basal 0,604 vs 1 año 0,614 g/cm<sup>2</sup>; G2 basal 0,643 vs 1 año 0,617 g/cm<sup>2</sup>; P = 0,04). No se observaron diferencias significativas en la evolución de los valores de Ca, P, PTHi, Calcitriol, Calcitriol, ni de la función renal así como dosis acumulada de esteroides. Durante el estudio ningún paciente presentó efectos adversos relacionados con la administración del fármaco.

**Conclusiones:** La administración de 30 mg de Pamidronato post-TR inmediato y a los 3 meses, previene la pérdida de DMO, sin que se observen efectos adversos relacionados con el fármaco, ni alteración de la función renal.

• **TRATAMIENTO CON CALCITRIOL (CTR) ORAL DURANTE LOS 3 PRIMEROS MESES TRAS EL TRASPLANTE RENAL (TR): EFECTOS SOBRE LA MASA ÓSEA (MO) Y FRACTURAS A LARGO PLAZO**

García S\*, Rodríguez C\*, Afonso JM\*\*, González-Rinne A\*, Rufino M\*, Gómez A\*\*, González A\*\*, Torres A\*  
 \*Nefrología. \*\*Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Canarias.

El tratamiento con CTR/Calcio previene la pérdida de MO a nivel de columna y cadera en el primer año del TR. Su efecto a largo plazo sobre la DMO y las fracturas es desconocido. Presentamos los resultados a largo plazo (5 años post-TR) de un Ensayo Clínico a doble ciego donde se compararon 2 grupos de pacientes varones tratados con A) Calcitriol (CTR) 0,25 m.c.g. a días alternos durante 3 meses (n = 11; 52,3 ± 10 años); o B) Placebo (PLA) (n = 11; 54,6 ± 12 años). Ambos grupos recibieron 0,5 g de Calcio por día durante el primer año del TR. La DMO se determinó basalmente, a los 3 meses, al año y a los 5 años post-TR. La dosis acumulada de esteroides fue similar en ambos grupos (CTR: 11,26 ± 3,4 g vs PLA: 10,9 ± 2,7 g); Los grupos fueron comparables en otras variables que afectan a la DMO.

Se muestra Tabla con los cambios porcentuales de MO a los 5 años respecto al momento del TR, ajustados por edad, IMC, DMO basal, creatinina y PTH:

En el grupo CTR se detectó 1/11 fracturas y en el grupo PLA 2/11 fracturas.

Concluimos que existe una tendencia a una mejor preservación de la DMO, a nivel de la cadera, en aquellos pacientes tratados con Calcitriol intermitente en los 3 primeros meses post-TR y con Calcio oral durante el primer año post-TR, sin riesgo de hipercalcemia.

	<i>Calcitriol</i>	<i>Placebo</i>	<i>P</i>
Columna lumbar	-0,6 ± 2,5%	-1,3 ± 2,5%	0,80
Cuello femoral	4,7 ± 2,8%	-2,6 ± 2,8%	0,09
Triángulo de Ward	3,3 ± 5,1%	-11,7 ± 5,1%	0,06