

494 KLOTHO PREVIENE LAS ALTERACIONES DEL CA²⁺ EN EL CARDIOMIOCITO ADULTO ASOCIADAS CON ACTIVIDAD ARRITMOGÉNICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

J.A. NAVARRO-GARCÍA¹, M. FERNÁNDEZ-VELASCO², C. DELGADO³, A. VAL-BLASCO⁴, L. GONZÁLEZ-LAFUENTE¹, E. RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ¹, J. ACEVES-RIPOLL¹, LM. RUILOPE⁵, G. RUIZ-HURTADO¹

¹LABORATORIO TRASLACIONAL CARDIORRENAL. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN I+12. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE (MADRID/ESPAÑA), ²INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN IDIPAZ. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID/ESPAÑA), ³INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS ALBERTO SOLS. CSIC (MADRID/ESPAÑA), ⁴UNIDAD DE HIPERTENSIÓN. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN I+12. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE (MADRID/ESPAÑA)

Introducción: Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción ventricular y arritmias, lo que conlleva a que en estos pacientes la enfermedad cardiovascular (ECV) sea la principal causa de muerte. Estos eventos cardiovasculares (CV) son consecuencia de alteraciones en la función, estructura o ritmo cardíaco, cambios íntimamente relacionados con alteraciones en el manejo intracelular de calcio (Ca²⁺) en el cardiomiocito. Los pacientes con ERC presentan una disminución de los niveles del factor antienviejimiento Klotho (KL). KL es una proteína de membrana expresada principalmente en el riñón que puede ser liberada en sangre en su forma soluble (sKL). La administración de sKL tiene funciones cardioprotectoras en alteraciones estructurales como el desarrollo de HVI. Sin embargo, se desconoce si sKL es capaz de modular también aspectos funcionales cardíacos asociados al desarrollo de ERC.

Nuestro objetivo es caracterizar el manejo del Ca²⁺ y evaluar el papel cardioprotector de sKL en un modelo clásico de ERC murino.

Material y métodos: La ERC se indujo en ratones C57BL/6J de 6 semanas mediante nefrectomía 5/6 (NFX) y se compararon con animales control de cirugía (Sham). Los animales fueron tratados diariamente con una solución vehículo o con sKL (0.01 mg/kg) durante 6 semanas tras la NFX. Los cardiomiocitos ventriculares de estos ratones se aislaron enzimáticamente para analizar el manejo intracelular de Ca²⁺ y la contracción celular mediante microscopía confocal.

Resultados: Los ratones NFX presentaron una disminución significativa de la amplitud del transitorio intracelular de Ca²⁺ (p<0.01). La liberación de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplásmico (RS) y su recaptación a través de la ATPasa SERCA estaban enteltecidas en ratones NFX respecto a los Sham (p<0.01). El contenido de Ca²⁺ del RS fue significativamente menor en NFX (p<0.01). Estas alteraciones se tradujeron en un deterioro significativo de la contracción del cardiomiocito en NFX (p<0.01). Además, los ratones NFX presentaron un aumento en la liberación diastólica de Ca²⁺ (p<0.01), lo que provocó un incremento significativo de la liberación espontánea de Ca²⁺ (p<0.001) y de actividad pro-arritmogénica (p<0.001) con respecto a los ratones Sham. Todas estas alteraciones se previnieron mediante el tratamiento con sKL durante 6 semanas tras la cirugía.

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra por primera vez que la ERC inducida experimentalmente se acompaña de alteraciones en el manejo intracelular de Ca²⁺ en los cardiomiocitos y un patrón pro-arritmogénico. Estas alteraciones se previenen cuando los ratones NFX son tratados con sKL.

495 PTEN EN LA REGULACIÓN DEL METABOLISMO MINERAL

M. CRESPO-MASIP¹, A. PÉREZ¹, A. GARCÍA¹, JR. MUÑOZ-CASTAÑEDA², JM. DÍAZ-TOCADOS¹, E. FERNÁNDEZ¹, JM. VALDIVIELSO¹

¹VASCULAR AND RENAL TRANSLATIONAL RESEARCH GROUP. IRBLLEIDA (LLEIDA), ²SERVICIO DE NEFROLOGÍA. IMIBIC/HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) está asociada a alteraciones del metabolismo mineral que puede llevar a complicaciones clínicas como aumentos del Factor de Crecimiento de los Fibroblastos 23 (FGF23) y la hormona paratiroidea (PTH), y disminución de la Vitamina D (VD) causando así un aumento de la mortalidad. Los niveles de PTH están finamente regulados por calcio (Ca), fósforo (P), FGF23 y VD. La activación del Receptor Sensor de Calcio en la glándula paratiroides estimula la vía PI3K-AKT, que inhibe la secreción de PTH y disminuye los niveles del Receptor de la Vitamina D (VDR), reduciendo la síntesis y liberación de PTH. PTEN es el principal regulador negativo de la vía PI3K-AKT y degrada PIP3 a PIP2 disminuyendo la activación de la vía. El objetivo de este trabajo es determinar el papel de PTEN en la regulación del metabolismo mineral.

Material y métodos: Hemos generado un ratón knockout inducible para PTEN. Se determinaron los niveles séricos de, fósforo, calcio, FGF23, 1'25(OH)₂D₃ y PTH. Además hemos analizado la función renal midiendo los niveles de BUN y Urea en suero, así como la excreción de calcio y fósforo. Se ha determinado la expresión de Klotho, 1- α -hidroxilasa, 24-hidroxilasa, VDR y FGF23 en riñón. Además, se ha realizado una inmunohistoquímica de FGF23 en hueso. In vitro, hemos producido células deficientes de PTEN en las líneas celulares humanas HK2 y HEK293.

Resultados: La pérdida de PTEN en ratones induce una desregulación del metabolismo mineral causando hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperfosfatemia y hipocalciuria sin cambios en la función renal. Además, hay un aumento de los niveles de FGF23, una disminución de 1'25(OH)₂D₃ y niveles normales de PTH en suero. Se ha encontrado hiperplasia paratiroidea. La inmunohistoquímica ósea mostró un aumento de la tinción de FGF23 en hueso. En riñón, la expresión de FGFR1 está disminuida y la de su co-receptor Klotho no se ve modificada. Los niveles de mRNA de 1- α -hidroxilasa y VDR están aumentados en riñón, mientras la 24-hidroxilasa no está afectada. Puede que sea causa de una reducción del sustrato de la 1'25(OH)₂D₃ que es la 25(OH)VitD₃ producida en el hígado que se ve claramente afectado por una balonización de los hepatocitos.

Conclusiones: Todos estos datos dan pie a pensar que PTEN juega un papel muy importante en la regulación del metabolismo mineral muy poco explorado hasta el momento.

496 LA FALTA DE VDR EN LAS CELULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR CONTRARRESTA LA CALCIFICACIÓN VASCULAR IN VIVO E IN VITRO

M. CAUS¹, M. BOZIC¹, JM. VALDIVIELSO¹, E. FERNÁNDEZ¹

¹VASCULAR AND RENAL TRANSLATIONAL RESEARCH GROUP. IRB LLEIDA - UNIVERSITAT DE LLEIDA (ESPAÑA)

Introducción y objetivos: La enfermedad cardiovascular es una complicación importante en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), especialmente, la calcificación vascular (CV), la cual se asocia a una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular. El calcitriol o varios análogos del receptor de la vitamina D (VDR) son comúnmente usados para prevenir el hiperparatiroidismo secundario en ERC pero pueden agravar la CV. El sistema cardiovascular es un órgano diana de la vitamina D debido a la presencia del VDR en las células de músculo liso vascular (CMLV), donde esta hormona regula la CV por mecanismos aun no descritos del todo.

El objetivo principal de este estudio es determinar el papel del VDR-CMLV en la CV.

Métodos: Ratones knock-out condicionales para VDR-CMLV y los respectivos controles (sistema CRE-loxP recombinasa) fueron sometidos a una reducción de 5/6 de la masa renal y alimentados con una dieta alta en fosforo juntamente con administración de calcitriol. El calcio(Ca²⁺) y fósforo(P) en suero y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) fueron cuantificados mediante ensayos colorimétricos. La cuantificación del calcio en tejido arterial se hizo mediante el método o-cresolftaleína complejona (mg Ca/mg proteína), mientras que la expresión de mRNA de genes de diferenciación osteoblástica fue cuantificada por qPCR. Los depósitos de calcio en secciones de aortas se visualizaron mediante la tinción de Rojo de Alizarina y la presencia de VDR se confirmó por inmunohistoquímica. In vitro, las CMLV (VDR-WT y VDR-KO) fueron cultivadas en medios calcificantes y posteriormente se analizaron los signos de la calcificación.

Resultados: In vivo, ambos grupos experimentales (CRE-VDRwt/wt y CRE-VDRlox/lox) mostraron signos evidentes de ERC con aumentos de BUN, (CRE-VDRwt/wt:75,93±5,07; CRE-VDRlox/lox: 62,62±1,56; Control: 38,55±2,37 mg/dL), P y Ca²⁺ en suero. Los animales CRE-VDRwt/wt mostraron un incremento significativo del contenido de calcio arterial comparado con los ratones CRE-VDRlox/lox (CRE-VDRwt/wt: 522,89±196,71; CRE-VDRlox/lox: 93,42±26,31 μ g Ca/mg proteína), aun teniendo valores de Ca²⁺ y P similares en suero. Los resultados se confirmaron con la tinción rojo de Alizarina en las arterias. Además, los ratones CRE-VDRwt/wt mostraron un incremento significativo de la expresión de mRNA de osteopontina (OPN) en comparación con los CRE-VDRlox/lox. In vitro, las CMLV VDR-WT, tratadas con medios calcificantes, mostraron altos contenidos de calcio con respecto a las VDR-KO, junto a una expresión incrementada del mRNA de OPN y osterix (Ox).

Conclusiones: Los resultados obtenidos sugieren un papel importante del VDR en el desarrollo de la CV en las CMLV.

497 LA REDUCCIÓN DEL CONTENIDO VASCULAR DE MICROARN-145 CONTRIBUYE AL ESTABLECIMIENTO Y PROGRESIÓN DE CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y PUEDE PREVENIRSE CON SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D NUTRICIONAL Y ACTIVA

N. CARRILLO-LÓPEZ¹, S. PANIZO¹, MV. ARCIDIACONO², S. DE LA FUENTE¹, L. SOBRINO¹, C. ULLOA¹, M. NAVES-DÍAZ¹, I. RODRÍGUEZ¹, JB. CANNATA-ANDÍA¹, A. DUSSO¹

¹UGC DE METABOLISMO ÓSEO. REDINREN DEL ISCIII, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA), ²DEPARTAMENT OF MORPHOLOGY, SURGERY AND EXPERIMENTAL MEDICINE. LTIA CENTRE, UNIVERSITY OF FERRARA (FERRARA/ITALIA), ³DIVISION OF EXPERIMENTAL NEPHROLOGY. IRB LLEIDA (LLEIDA/ESPAÑA), ⁴SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA)

Introducción: En la insuficiencia renal crónica (IRC), el desarrollo de calcificación vascular y la deficiencia de vitamina D, muy frecuentes en estos pacientes, se asocian a incrementos del riesgo de mortalidad cardiovascular. La vitamina D induce la expresión del microARN-145 (miR-145), el microARN predominante en las células de músculo liso vascular (CMLV) y responsable del mantenimiento de su fenotipo contráctil. Debido a que en osteoblastos, las reducciones de miR-145 estimulan directamente al gen de Osterix, indispensable para la mineralización ósea, este estudio examinó: 1) El impacto del silenciamiento de miR-145 en la diferenciación osteogénica de CMLV; 2) Cambios en el contenido aórtico de miR-145 inducidos por la IRC y 3) La eficacia de la administración de vitamina D nutricional y activa en el mantenimiento del miR-145 aórtico y del fenotipo contráctil vascular en la IRC.

Material y Método: Calcio (Ca) aórtico, expresión del miR-145, niveles de ARNm de marcadores de fenotipo contráctil (alfa-actina) y diferenciación osteogénica (Osterix) se midieron en: a) CMLV de rata con y sin silenciamiento del miR-145 expuestas a medio calcificante (2mM Ca, 3mM fósforo (P)) y no calcificante (1mM Ca; 1mM P) durante 4 días y b) Aortas de ratones sometidos a reducción del 75% de masa renal (NX), alimentados con una dieta normofosfórica durante 14 semanas, con o sin tratamiento con vitamina D nutricional y activa iniciado 8 semanas post NX.

Resultados: Estudios in vitro en CMLV demostraron que el silenciamiento del miR-145 fue suficiente para: a) Comprometer el fenotipo contráctil vascular y aumentar el depósito Ca en células expuestas a condiciones no calcificantes, y b) Agravar los incrementos de diferenciación osteogénica (descensos en alfa-actina y aumentos en Osterix) y de calcificación inducidas por condiciones calcificantes. In vivo, tras 14 semanas de uremia, el contenido de miR-145 aórtico se redujo en un 85%, con un descenso concomitante de alfa-actina aórtica (80%), y con ligeros incrementos no significativos de Osterix o del contenido aórtico de Ca. La administración de vitamina D nutricional y activa a partir de la semana 9, previno totalmente las reducciones aórticas de miR-145 y atenuó los descensos de alfa-actina, así como también los ligeros aumentos en Osterix inducidas por la uremia.

Conclusiones: La IRC induce reducciones del contenido aórtico de miR-145 que promueven la diferenciación osteogénica de CMLV, reducciones que pueden prevenirse con la administración de vitamina D nutricional y activa.

498 NIVELES SÉRICOS ELEVADOS DE FÓSFORO Y PTH REGULAN DE MODO DIFERENCIAL EL EJE HUESO-VASO Y LA PRODUCCIÓN RENAL DE CALCITRIOL EN LA UREMIA

N. CARRILLO-LÓPEZ¹, S. PANIZO¹, C. ALONSO-MONTES¹, L. MARTÍNEZ-ARIAS¹, J. MARTÍN-VIRGALA¹, C. ULLOA², L. SOBRINO³, A. DUSO⁴, J.B. CANNATA-ANDÍA¹, M. NAVES-DÍAZ¹

¹UGC DE METABOLISMO ÓSEO. REDINREN DEL ISCIII, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA), ²SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA), ³SERVICIO NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA)

Introducción: En enfermedad renal crónica, los aumentos en fósforo sérico (P) y PTH agravan la calcificación vascular (CV) y la pérdida de masa ósea. Los objetivos del presente trabajo son identificar la contribución individual de P y PTH en el desarrollo de CV y pérdida de masa ósea, así como investigar si el eje P/FGF23/vitamina D/klotho compromete el envejecimiento renal, vascular y esquelético en la insuficiencia renal crónica (IRC).

Material y método: Se utilizaron ratas con IRC (nefrectomía 7/8) alimentadas con una dieta hiperfosfórica. A un grupo de animales se les realizó paratiroidectomía (PTX) con suplementos de PTH 1-34 para normalizar la PTH sérica.

Resultados: In vivo: El grupo sin PTX desarrolló hiperparatiroidismo secundario (HPTS) severo con sus complicaciones incluidas pérdida de hueso cortical y calcificación aórtica. En ratas urémicas alimentadas con dieta hiperfosfórica, la PTX redujo un 80% el calcio (Ca) aórtico a pesar de un grado de hiperfosfatemia y de IRC similar al del HPTS. Los mecanismos involucrados en esta prevención de CV por PTX incluyeron: 1) Inhibición de la diferenciación osteogénica aórtica (mantenimiento de niveles normales de alfa-actina y atenuación de aumentos en Runx2 y BMP2); 2) Aumentos en los niveles aórticos de esclerostina, potente inhibidor de la vía de Wnt; 3) Disminución de la resorción ósea (Cathepsina K) y de aumentos en inhibidores de Wnt (Sfrp 1 y 4), hallazgos que explican la prevención de pérdida de masa ósea y 4) Reducción de niveles séricos de calcitriol (a pesar de descensos de FGF23 sérica y de expresión de 24-hidroxiolasa renal) contribuyendo a disminuir el Ca sérico y a prevenir aumentos en Klotho soluble.

In vitro: En células de músculo liso vascular (CMLV) de rata expuestas a condiciones calcificantes (2mM Ca; 3mM P) y a dosis crecientes de PTH 1-34 (entre 10-12M y 10-6M) se observó que concentraciones de PTH superiores a 10-7M promovieron diferenciación osteogénica y calcificación. Por el contrario, concentraciones de PTH inferiores a 10-8M atenuaron la calcificación. La promoción y protección de CV fueron mediadas por el receptor 1 de PTH (PTH1R).

Conclusiones: En IRC hiperfosfática la normalización de PTH sérica atenúa la CV, la diferenciación osteogénica de CMLV mediada por P, incrementa los niveles aórticos vasculares de esclerostina y previene la pérdida de masa ósea, demostrando la importante contribución del incremento de PTH en estos procesos. Además, los resultados cuestionan el papel atribuido a FGF23 elevada en el descenso renal de calcitriol durante la progresión de la IRC.

499 LA EFICACIA DE LOS SGLUCANOS DE CEBADA EN REDUCIR CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA CON HIPERFOSFATEMIA INVOLUCRA LA INHIBICIÓN DE LA ESFINGOMIELINASA NEUTRA 2 A NIVEL VASCULAR

S. PANIZO¹, M.V. ARDICIACONO², N. CARRILLO-LÓPEZ¹, A. CASTRO-GRATTONI³, P. VALCHEVA³, C. ULLOA⁴, M.J. MOTILVA⁵, I. RODRÍGUEZ⁶, J.B. CANNATA-ANDÍA¹, A. DUSO⁷

¹UGC DE METABOLISMO ÓSEO. REDINREN DEL ISCIII, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA), ²DEPARTAMENT OF MORPHOLOGY, SURGERY AND EXPERIMENTAL MEDICINE. LT TA CENTRE, UNIVERSITY OF FERRARA (FERRARA/ITALIA), ³DIVISION OF EXPERIMENTAL NEPHROLOGY. IRB LLEIDA (LLEIDA, ESPAÑA), ⁴SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA), ⁵DEPARTAMENT OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY. AGROTECNIO RESEARCH CENTER, LLEIDA UNIVERSITY (LLEIDA, ESPAÑA)

Introducción: En la insuficiencia renal crónica (IRC), la hiperfosfatemia agrava la calcificación vascular (CV) induciendo hiperparatiroidismo secundario (HPTS), pérdida de masa ósea e inflamación sistémica. Basándonos en: a) La demostración reciente que la inflamación aumenta la actividad de esfingomielinasa neutra 2 (nSM2) en células de músculo liso vascular (CMLV) promoviendo la liberación de exosomas procalcificantes, y b) Las propiedades anti-inflamatorias de los β-glicanos de cebada (βGLC), examinamos si las acciones anticalcificantes de la administración oral de βGLC en la IRC con hiperfosfatemia involucran la supresión de la nSM2 aórtica.

Métodos y Resultados: En ratas urémicas alimentadas con dieta hiperfosfórica, la ingesta diaria de 40 mg de βGLC, redujo un 43% la calcificación aórtica y también el ARNm y la actividad de la nSM2 aórtica (82 y 56%, respectivamente) a pesar de hiperfosfatemia e HPTS similares. Estudios in vitro demostraron que los βGLC inhiben la nSM2 vascular de forma directa e independiente de estímulos urémicos o inflamatorios. En CMLV expuestas sólo a condiciones calcificantes (2mM calcio, 3mM fósforo) durante 4 días, la adición de βGLC (100ug/mL) redujo: a) La calcificación inducida por las condiciones calcificantes (72%), b) Los aumentos de actividad de nSM2 (88%), c) La liberación de exosomas anormalmente cargados de microARN-145 (69%), el microARN predominante en CMLV e indispensable para mantener su fenotipo contráctil, y d) Las disminuciones en el contenido intracelular de microARN-145. Dado que, los βGLC también inhiben en un 65% la calcificación de CMLV con microARN-145 silenciado, inhibir la nSM2 parece ser más importante para sus acciones anticalcificantes que prevenir reducciones de microARN-145.

En un intento de monitorizar la eficacia de la ingesta de βGLC recomendada por la FDA (3g/día) en inhibir la nSM2, medimos el ARNm de nSM2 en leucocitos circulantes de adultos sanos. La expresión génica de nSM2 se correlacionó con la edad (r=0,97; p<0,01), un reconocido factor de riesgo de CV. Además, la ingesta diaria de pan de cebada conteniendo 3 g de βGLC durante una semana redujo el ARNm de nSM2 en un 75%.

Conclusión: La eficacia de los βGLC en reducir CV en la IRC hiperfosfática involucra la inhibición de la nSM2 aórtica. Medidas de expresión génica de nSM2 en leucocitos humanos podrían ser un buen biomarcador para evaluar la eficacia de la ingesta de βGLC en suprimir la expresión de la nSM2 vascular en pacientes.

500 DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ALTERACIONES DE POBLACIONES INMUNITARIAS EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS: IMPORTANCIA EN INMUNOSENESCENCIA E INFLAMACIÓN

J. RODRÍGUEZ-CARRIO¹, N. CARRILLO-LÓPEZ², M. SEJO³, C. ULLOA⁴, L. SOBRINO⁵, M. RODRÍGUEZ-GARCÍA⁶, J.B. CANNATA-ANDÍA¹, A. SUÁREZ⁷, A. DUSO⁸

¹UGC DE METABOLISMO ÓSEO Y ÁREA DE INMUNOLOGÍA. REDINREN DEL ISCIII, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA), ²UGC DE METABOLISMO ÓSEO. REDINREN DEL ISCIII, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA), ³SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA), ⁴ÁREA DE INMUNOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA)

Introducción: La vitamina D juega un papel central en la inmunidad, regulando la función de diferentes subpoblaciones linfoides y mieloides. Como en la enfermedad renal crónica (ERC) la inflamación sistémica acelera el envejecimiento multiorgánico, el objetivo de este estudio fue analizar si la deficiencia de vitamina D en pacientes en hemodiálisis (HD) podría asociarse con un perfil alterado de poblaciones celulares inmunitarias relacionadas con estos procesos.

Material y Método: Se reclutaron 17 pacientes no diabéticos en HD y 6 controles sanos comparables en edad y sexo. Se analizaron diferentes poblaciones celulares inmunitarias en sangre periférica (citometría de flujo). Se cuantificaron los niveles séricos (inmunoensayos) y la expresión génica en células mononucleares (qPCR) de diversos mediadores inflamatorios.

Resultados: Los pacientes mostraron una deficiencia severa de vitamina D nutricional (25(OH)D sérico: 8.6±5.8 ng/mL), niveles que se correlacionan inversamente con la frecuencia de linfocitos T senescentes (CD4+CD28null; r=-0,6; p=0,03), elevados en pacientes vs. controles (p=0,03), especialmente en aquellos con calcificaciones vasculares (p<0,010). La frecuencia de esta subpoblación se asoció negativamente con la expresión génica de KLOTHO (r=-0,485, p<0,05). También observamos en los pacientes una menor frecuencia de células T angiogénicas (Tang, CD3+CD31+CXCR4+), protectoras de la homeostasis vascular, respecto a controles. La frecuencia de Tang se asoció positivamente con el Klotho sérico (r=0,7; p=0,003). Se observó un aumento notable de monocitos intermedios (CD14+CD16+) respecto a controles (p<0,001), a expensas de una reducción de monocitos clásicos (p<0,05), un perfil más diferenciado y proinflamatorio. La frecuencia de monocitos intermedios se correlacionó inversamente con los niveles séricos de vitamina D (r=-0,6; p=0,015) y directamente con la expresión génica de dos marcadores de inflamación, TNFA e IFNγ (r=0,6; p<0,01 y r=0,5; p=0,04, respectivamente), con la esperada asociación negativa entre niveles de vitamina D y expresión génica de IFNγ (r=-0,5; p=0,05). También se detectó en pacientes un aumento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un marcador de inflamación y propensión a daño vascular, en monocitos intermedios tanto a nivel proteico como génico (p=0,02 y p<0,05), aumentos que correlacionaron positivamente con los niveles séricos de IFNγ (r=0,6; p=0,009) y negativamente con los de vitamina D (r=-0,5; p=0,06). Finalmente, observamos en pacientes un aumento de granulocitos de baja densidad (CD15+LDG) (p<0,001), marcadores emergentes de daño endotelial, correlacionados con la expresión génica de DEF3 (r=0,5; p=0,008).

Conclusiones: La deficiencia de vitamina D en pacientes en HD se asocia a alteraciones de diferentes subpoblaciones inmunitarias relacionadas con inmunosenescencia e inflamación.

501 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO CON CINACALCET EN LOS PACIENTES EN DIÁLISIS

R. DE ALARCÓN¹, S. ROCA¹, M. ALBALADEJO¹, D. MANZANO¹, G. ALVAREZ¹, M.J. NAVARRO¹, F. PEREZ¹, M.A. GARCÍA¹, M. MOLINA¹

¹NEFROLOGÍA. HU. SANTA LUCÍA (CARTAGENA)

Introducción: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) asocia importante morbilidad, favorecida por la Alteración óseo-mineral asociada a la ERC (CKD-MBD). Cinacalcet, análogo del receptor del calcio, usado para controlar CKD-MBD, presenta variabilidad de respuesta en los pacientes en diálisis.

Objetivo: Determinar variables clínicas que influyen en la variabilidad de respuesta a cinacalcet según niveles de paratormona (PTH =100- 500pg/ml).

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo de corte transversal, monocéntrico. 158 pacientes en diálisis con 12 meses de tratamiento con cinacalcet (dosis inicial 30 mg). Variables: Etiología de ERC, tiempo en tratamiento sustitutivo (TSR), factores y eventos cardiovasculares, parámetros bioquímicos basales y a los 12 meses (PTH, Calcio, fósforo, albumina, PCR y ferritina, hemoglobina, metabolismo del hierro y perfil lipídico) y dosis a los 12 meses de cinacalcet. Análisis estadístico por SPSS. 20 (nivel de significación p<0,05).

Resultados: 158 pacientes en diálisis (143 hemodialisis y 15 diálisis peritoneal). Mujeres (57; 36,1%) y varones (101; 63,9%); Edad media 63,92 ±15,5 años; tiempo TSR 63,54±56,4 meses. Etiología de ERC: Diabética (20,9%), HTA 16,5%. Índice de Charlson medio de 6,15±2,9; 86,1% comorbilidad alta (>2 puntos). A los 12 meses: 41 pacientes (25,9%) no respondieron a cinacalcet vs 117 pacientes (74,1%), según criterios de las guías KDIGO con PTH entre 100 y 500 pg/ml. Hay diferencias significativas entre respondedores y no respondedores según niveles de PTH (665,80±335,07 vs 246,18±89,34; p=0,000). Los pacientes respondedores precisaron menor dosis de cinacalcet (36,79±15,31 vs 60,73±24,4; p=0). No hay diferencias significativas entre respondedores/no respondedores en cuanto género, TSR, comorbilidad, edad, tiempo en TSR, IMC, etiología ERC, FRCV y EVC. En cuanto a las variables de laboratorio: No diferencias significativas entre las variables analizadas, excepto, pacientes respondedores tienen niveles más óptimos de fósforo (4,22±1,06 vs 5,04±1,40; p=0,01); Fósforo entre 2,5 y 4,5 mg/dl mejor respuesta a cinacalcet (10;15,8% vs 55;84,6%, p=0,011); Pacientes con hemoglobina > 10 g/dl tienen mejor respuesta (109; 93,2% vs 8;6,8%, p=0,021); Pacientes con albumina > 3,5 mg/dl tienen mejor respuesta (114; 97,4% vs 3; 2,6%, p= 0,04). A pesar de que la mayoría están inflamados con PCR > 10, no hay diferencias en la respuesta a tratamiento.

Conclusiones: Nuestra población en diálisis, presenta elevado riesgo cardiovascular y aquellos pacientes con menor respuesta a tratamiento con cinacalcet están más desnutridos y presentan peor control de la anemia. El control del fósforo es primordial para controlar CKD-MBD en nuestros pacientes.

Alteraciones del metabolismo óseo mineral de la ERC

502 CINACALCET (CC) DISMINUYE LOS NIVELES DE PTH INTACTA (PTH_I), PERO NO MODIFICA LOS DE FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23 (FGF-23), KLOTHO NI PARÁMETROS INFLAMATORIOS A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO (HPTS) EN DIÁLISIS PERITONEAL (DP)

M.A. BAJO¹, M.T. RIVERA², J.M. PORTOLÉS³, A. FERNÁNDEZ PERPÉN⁴, G. DEL PESO⁵, V. BURGUERA¹, M.L. GONZÁLEZ CASAÚS⁶, A. AGUILERA⁷, M.C. SÁNCHEZ GONZÁLEZ⁸, J.A. SÁNCHEZ TOMERO⁹

¹SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID); ²SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL (MADRID); ³SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO (MADRID); ⁴SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA (MADRID); ⁵SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA GÓMEZ ULLA (MADRID); ⁶SERVICIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA (MADRID)

Introducción: FGF-23 se ha asociado con progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). El tratamiento con CC+vitD ha demostrado descenso de FGF-23 en hemodialísis y DP. Se desconoce el efecto aislado de CC sobre los niveles de FGF-23 en pacientes en DP.

Material y Método: Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Se incluyeron pacientes HPTS en DP tratados con CC según recomendaciones SEN durante al menos 6 meses. Recogida de muestras: basal, 3 y 6 meses (Calcio, Fósforo, VitD, FGF-23, PTH_I, Klotho y Klotho soluble, IL-6 creatinina y proteína C-reactiva [PCR] y controles analíticos habituales cada 45 días. **Resultados:** Fueron incluidos 24 pacientes, de los cuales 18 entraron en la población evaluable (media edad: 61,5 años; 15 [83%] hombres; Etiología ERC: Glomerulonefritis: 6 [33%], Diabetes: 4 [22%], Neuroangioesclerosis: 3 [16%], Nefropatía túbulo-intersticial: 3 [16%], Vasculitis: 1 [6%], No filiada: 1 [6%]; Tiempo desde inicio DP [media±DE]: 1,7±1,6 años; PTH_I previa [últimos 2 meses]: 404 pg/ml; Tasa de filtrado glomerular: 6,8±4,0 ml/min; Técnica de DP: DPCA: 8 [44%], DPA: 10 [56%]; Con Icodextrina: 10 [56%], Líquido bajo en Calcio: 2 [11%]; Adecuación basal de la DP: kt/v urea: 2,3±0,6, aclaramiento de creatinina: 79,9±34,6 L/semana; Características de la membrana: D/P Cr: 0,7±0,1, MTC Cr: 9,1±2,8 ml/min. La dosis media de CC fue 27,6±10,4 mg/día (30: 17,4%; Cumplimiento SMAQ [6 meses]: 64,3%). La evolución de los parámetros clínicos se muestra en la Tabla. No hubo AA graves.

Conclusiones: Tras 6 meses de tratamiento, CC mejoró los parámetros analíticos del HPTS en pacientes en DP (disminución de PTH y CaxP, manteniendo niveles adecuados de Calcio y Fósforo).

Parámetro	Basal		3 meses		6 meses	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango
Creatinina, mg/dl	6,3	3,0-15,7	7,1	3,0-14,0	6,9	3,0-15,2
Calcio total, mg/dl	9,2	8,7-10,4	9,1	7,5-9,8	8,9	8,2-9,6
Fósforo, mg/dl	5,0	3,1-7,5	5,2	2,3-9,0	4,8	2,7-7,0
CaxP, mg/dl ²	43,6	27,9-60,5	44,5	21,7-85,5	41,8	22,7-58,1*
Vitamina D, ng/ml	19,0	10,0-47,0	21,0	7,0-33,0	19,0	7,0-30,0
PTH intacta, pg/ml	315	115-731	248	32-923	284	88-649*
IL-6, pg/ml	3,75	0,52-16,66	3,85	0,55-16,25	2,18	0,63-16,82
PCR, mg/L	2,88	0,10-51,53	3,13	0,09-61,71	2,30	0,10-15,65
Klotho, pg/ml	2436	718-4831	2342	618-4566	2086	982-6683
Klotho soluble, pg/ml	132,9	94,5-217,7	116,2	78,5-155,5	119,4	89,3-163,7*
FGF-23, pg/ml	2776	308-4480	3277	353-4468	3237	392-4473

*p<0,05 vs basal

504 LA EXCRECIÓN FRACCIONADA DE FÓSFORO SE ASOCIA A LA CALCIFICACIÓN VASCULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 3

DR. MANUEL JIMÉNEZ VILLODRES¹, DR. ANA DOLORES DUARTE MARTÍNEZ², DR. PATRICIA GARCÍA FRÍAS³, DR. MÓNICA MARTÍN VELÁZQUEZ⁴, DR. ILDEFONSO VALERA CORTÉS⁵

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA (MÁLAGA)

Introducción: Las guías de práctica clínica establecen que los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3a-5 sean monitorizados para los niveles de Calcio, fósforo y PTH_I así como que sean evaluados mediante una Rx lateral de abdomen en búsqueda de calcificación aórtica, dada la relación entre la calcificación vascular y la enfermedad cardiovascular. En general los parámetros analíticos como el fósforo, producto calcio-fósforo y PTH_I se alteran en estadios más avanzados. Otros parámetros que se alteran precozmente como Klotho y FGF23 tienen un uso muy restringido. Dada su acción fosfatúrica, pretendemos establecer una relación entre el grado de calcificación vascular medida mediante la radiografía convencional (Índice Kauppila, IK) y la fosfatúria medida por la excrección fraccionada de fósforo (EFP).

Material y Métodos: Estudio de corte transversal de sujetos con ERC estadio 3, edad entre 18 y 70 años, y niveles de calcio y fósforo inferiores a 10 mg/dl y 4,5 mg/dl respectivamente. Se registraron además la edad, peso, etiología ERC, factores de riesgo cardiovascular, tratamiento de dichos factores y Tensión Arterial. Se descartó aquellos pacientes que tomaran quelantes del fósforo o tomaran más de 500 mg de calcio elemento con la indicación de osteroporosis. Se registraron también parámetros analíticos como la función renal, albuminuria, perfil lipídico y glucídico, metabolismo calcio-fósforo, Proteína C reactiva y la excrección fraccionada de fósforo medida en orina de 24 horas. Así mismo se les realizó la Rx lateral de columna lumbar para medir el IK.

Resultados: La muestra fue de 78 sujetos en total. Consideramos valores de IK de bajo riesgo los valores entre 0-4 y de alto riesgo los que estuvieron entre 5-24. La media de IK fue de 1 con un rango intercuartílico (0-3). Sólo 13 sujetos tuvieron IK alto. Expresamos todas las variables en la siguiente tabla para la población total y para las subpoblaciones de bajo y alto riesgo según la calcificación medida. Todas las variables están expresadas como número y porcentaje, media ± SD y Mediana (rango intercuartílico). De todas las variables registradas fueron la edad, la diabetes mellitus, la etiología hereditaria, la toma de carbonato cálcico, el calcio y fósforo plasmáticos, el producto calcio-fósforo (CaxP) y la EFP las que se relacionaron con el IK. Cuando realizamos el análisis multivariante, sólo permanecieron con asociación estadísticamente significativa la edad, el producto calcio-fósforo y la EFP.

T.A. Sistólica (mmHg)	138,4 ± 21,6	138 ± 22	138 ± 18
T.A. Diastólica (mmHg)	84,5 ± 13,5	85 ± 13	79 ± 13
Fármacos (%)			
Hipotensores	73(94)	61 (94)	12 (92)
Estatinas	63 (79)	52 (80)	10 (77)
Antiangregantes	29 (36)	23 (35)	6 (46)
Antidiabéticos orales	19 (63)	16 (73)	3 (37)
Insulina	14 (44)	9 (41)	2 (87)
Carbonato Cálcico ²	4 (5)	2 (3)	2 (15)
Glucemia (mg/dl)	142 ± 54	149 ± 52	124 ± 57
HbA1c (%)	7,1 ± 1,2	7,2 ± 1,3	6,9 ± 1,0
Creatinina (mg/dl)	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,4
FG (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m ²)	43,8 ± 9,7	43,7 ± 9,5	45,7 ± 10,3
Coolesterol Total (mg/dl)	176 ± 38	177 ± 41	172 ± 21
HDL-Colesterol (mg/dl)	47 ± 13	46 ± 13	52 ± 13
LDL-Colesterol (mg/dl)	95 ± 33	96 ± 36	93 ± 19
Triglicéridos (mg/dl)	190 ± 115	203 ± 120	135 ± 71
PCR (mg/L)	7,9 ± 3,5	7,4 ± 3,2	11,1 ± 3,9
Calcio plasma (mg/dl)	8,8 ± 0,4	8,7 ± 0,4	9 ± 0,5
Fósforo plasma (mg/dl)	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,6	3,6 ± 0,6
Producto Calcio-Fósforo (mg/dl ²)	29,7 ± 5,9	28,7 ± 5,4	34 ± 6,1
PTH (pg/ml)	69,9 ± 37,8	70,1 ± 37	68,7 ± 32,4
25(OH)Vitamina D (ng/ml)	26,3 ± 11,1	25,7 ± 11,1	28,7 ± 11,5
Cociente Albúmina/ Creatinina (mg/g)	102 (13-676)	58 (10 - 657)	179 (19 - 608)
EFP (%)	35,7 ± 13,2	34,7 ± 12,4	41,6 ± 15,6

503 EL TRATAMIENTO CON CINACALCET (CC) NO MODIFICA EL COCIENTE ENTRE LA PTH TOTAL (PTH_T) Y LOS FRAGMENTOS N-TRUNCADOS DE LA PTH (PTH_{Nw}) EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO (HPTS) EN DIÁLISIS PERITONEAL (DP)

M. RIVERA¹, G. DEL PESO², J.M. PORTOLÉS³, A. FERNÁNDEZ PERPÉN⁴, MA. BAJO⁵, V. BURGUERA¹, M.L. GONZÁLEZ CASAÚS⁶, A. AGUILERA⁷, M.C. SÁNCHEZ GONZÁLEZ⁸, J.A. SÁNCHEZ TOMERO⁹

¹SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL (MADRID); ²SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID); ³SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO (MADRID); ⁴SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA (MADRID); ⁵SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA GÓMEZ ULLA (MADRID); ⁶SERVICIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA (MADRID)

Introducción: La medición de la PTH intacta incluye tanto la PTH_T (1-84) como otros fragmentos N-truncados (PTH_{Nw}). La medición de la Bio-PTH estima solo la PTH 1-84, permitiendo calcular el cociente PTH_T/PTH_{Nw}, cuyo descenso ha sido asociado con: inhibición del remodelado óseo, resistencia a PTH₁₋₈₄ y aumento de la calcificación vascular. CC, al disminuir la calcemia, podría modificar el cociente PTH_T/PTH_{Nw}.

Material y Método: Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Se incluyeron pacientes HPTS en DP tratados con CC según recomendaciones SEN durante al menos 6 meses. Recogida de muestras: basal, 3 y 6 meses (Calcio, Fósforo, creatinina, Fosfatasa alcalina ósea, VitD, PTH (PTH_I, BioPTH) y PTH_T/PTH_{Nw}) y osteocalcina).

Resultados: Fueron incluidos 24 pacientes, de los cuales 18 entraron en la población evaluable (media edad: 61,5 años; 15 [83%] hombres; Etiología ERC: Glomerulonefritis: 6 [33%], Diabetes: 4 [22%], Neuroangioesclerosis: 3 [16%], Nefropatía túbulo-intersticial: 3 [16%], Vasculitis: 1 [6%], No filiada: 1 [6%]; Tiempo desde inicio DP [media±DE]: 1,7±1,6 años; PTH_I previa [últimos 2 meses]: 404 pg/ml; Tasa de filtrado glomerular: 6,8±4,0 ml/min; Técnica de DP: DPCA: 8 [44%], DPA: 10 [56%]; Con Icodextrina: 10 [56%], Líquido bajo en Calcio: 2 [11%]; Adecuación basal de la DP: kt/v urea: 2,3±0,6, aclaramiento de creatinina: 79,9±34,6 L/semana; Características de la membrana: D/P Cr: 0,7±0,1, MTC Cr: 9,1±2,8 ml/min. La dosis media de CC fue 27,6±10,4 mg/día (30: 17,4%; Cumplimiento SMAQ [6 meses]: 64,3%). La evolución de los parámetros clínicos se muestra en la Tabla.

Parámetro	Basal		3 meses		6 meses	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango
Creatinina, mg/dl	6,3	3,0-15,7	7,1	3,0-14,0	6,9	3,0-15,2
Calcio total, mg/dl	9,2	8,7-10,4	9,1	7,5-9,8	8,9	8,2-9,6
Fósforo, mg/dl	5,0	3,1-7,5	5,2	2,3-9,0	4,8	2,7-7,0
CaxP, mg/dl ²	43,6	27,9-60,5	44,5	21,7-85,5	41,8	22,7-58,1*
Vitamina D, ng/ml	19,0	10,0-47,0	21,0	7,0-33,0	19,0	7,0-30,0
Fosfatasa alcalina ósea, U/L	11,7	6,2-17,2	10,8	6,0-19,6	11,1	5,7-18,0
Osteocalcina, ng/ml	18,2	6,2-31,6	13,9	3,0-21,4	13,0	4,2-31,3
PTH intacta, pg/ml	315	115-731	248	32-923	284	88-649*
BioPTH (1-84), pg/ml	181	131-376	164	15-410	137	53-347*
Ratio PTH _T /PTH _{Nw}	1,2	0,8-1,5	1,1	0,7-2,0	1,2	0,7-2,3

*p<0,05 vs basal

Conclusiones: CC disminuyó los niveles de PTH_I y BioPTH sin observarse cambios en el cociente PTH_T/PTH_{Nw} en pacientes HPTS en DP, indicando una disminución simultánea de la PTH global y sus fragmentos, lo que podría ser positivo para evitar el riesgo de bajo remodelado óseo y la resistencia a la PTH en estos pacientes.

505 EL NUEVO RECEPTOR DE RANKL, LGR4, PARECE TENER UN PAPEL IMPORTANTE EN LA CALCIFICACIÓN DE CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR INDUCIDA POR FÓSFORO

S. PANIZO¹, L. MARTÍNEZ-ARIAS², N. CARRILLO-LÓPEZ³, J. MARTÍN-VIRGALA⁴, C. ALONSO-MONTES⁵, C. QUIRÓS-CASO⁶, L. SOBRINO⁷, A. DUSO⁸, M. NAVES-DÍAZ⁹, J.B. CANNATA-ANDÍA¹

¹UGC DE METABOLISMO ÓSEO. REDINREN DEL ISCIII, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA); ²SERVICIO NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA)

Introducción: El papel del sistema RANK/RANKL/OPG en el remodelado óseo es bien conocido, pero existen controversias sobre su implicación en la calcificación vascular. El descubrimiento de nuevos componentes de esta vía como el receptor para RANKL, leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 4 (LGR4), en 2016 y el controvertido papel en el vaso del tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) brindan una excelente oportunidad para reanalizar el papel de este sistema en la calcificación vascular.

Material y método: In vivo. Se analizó el contenido de calcio y la expresión génica de RANKL, OPG, TRAIL y LGR4 en las aortas de ratas Wistar con insuficiencia renal crónica (IRC) (necrotomía subtotal 7/8) que fueron alimentadas durante 16 semanas con dieta con contenido de fósforo normal (0,6% P) o elevado (0,9% P). Como control se usaron ratas con función renal normal con dieta 0,6% P.

In vitro. Se analizó el contenido de calcio, la actividad fosfatasa alcalina y la expresión génica de RANKL, OPG, TRAIL y LGR4 en células de músculo liso vascular (CMLV) de aorta de ratas cultivadas durante 5 días en medio de cultivo control (DMEM, 1% FBS, 1mM P) o medio calcificante (DMEM, 1%FBS, 3mM P).

Resultados: Las ratas nefrectomizadas mostraron un aumento del contenido de calcio aórtico (3,3 veces vs. control) que se exacerbó con la dieta con P elevado (30,9 veces). Este incremento se acompañó de aumentos proporcionales de RANKL (2,9 y 10,1 veces) y TRAIL (1,5 y 2,4 veces) y descensos de OPG (0,6 y 0,4 veces). La expresión de LGR4 aórtico aumentó 2,9 veces en el grupo con IRC alimentado con P elevado. In vitro las CMLV expuestas a medio calcificante aumentaron el contenido de calcio (31,8 veces), un proceso que se acompañó de aumentos de actividad de fosfatasa alcalina, tanto intracelular (15,30 ± 1,94 vs. 30,26 ± 9,77 U/ml) como en el medio de cultivo (0,43 ± 0,06 vs. 0,7 ± 0,17 U/ml). Del mismo modo, se observaron incrementos en la expresión de RANKL (2,2 veces), TRAIL (5,1 veces) y LGR4 (1,8 veces) y descensos de OPG (0,6 veces).

Conclusiones: Además de RANKL, OPG y posiblemente TRAIL, el nuevo receptor de RANKL, LGR4, que no sólo se expresa en las CMLV, sino que parece ser sensible a las concentraciones de fósforo, podría estar implicado en la calcificación vascular.

506 IDENTIFICANDO EL RIESGO DE FRACTURAS EN UNA UNIDAD DE DIÁLISISLM. RODAS¹, S. ARAGO¹, A. MUXI¹, FJ. FERNANDEZ², M. VERA¹, A. MAYORDOMO¹, F. TORRES³, F. MADUELL¹, JV. TORREGROSA⁴¹NEFROLOGÍA Y TRASPLANTE RENAL. HOSPITAL CLINIC (BARCELONA/ESPAÑA), ²RADIOLOGÍA. HOSPITAL CLINIC (BARCELONA/ESPAÑA), ³BIOESTADÍSTICA. IDIBAPS (BARCELONA/ESPAÑA)

Introducción: La progresión de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT), desencadena alteraciones fisiopatológicas en la estructura ósea, dentro del espectro de las anomalías del metabolismo óseo mineral. Dando lugar a afectaciones sistémicas y aumento en la mortalidad. Debido a las consecuencias de las fracturas óseas (FO) asociadas a la osteoporosis en pacientes con terapia renal sustitutiva (TRS), la prevención es fundamental para preservar la calidad de vida y la independencia.

La densitometría ósea (DMO) usada para el estudio de población general, es ampliamente debatida en la ERCT debido a la sobrestimación del T-score, y la incapacidad de distinguir hueso cortical y trabecular. Por ello ha sido introducido en la práctica clínica, el score de hueso trabecular (TBS) considerado una medida indirecta bidimensional, aportando información significativa en la evaluación de la enfermedad mineral ósea.

Objetivos: -Determinar el grado de afectación osteoporótica de los pacientes ERC estadio 5D de una unidad de diálisis.

-Identificar el riesgo de FO de los pacientes en diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis en línea (HDF, considerando la inclusión del TBS en la herramienta FRAX .

Metodología: Estudio observacional. Población a estudio: 54 pacientes. Criterios de inclusión: tiempo en TRS ≥6 meses, edad entre 30-90 años, IMC entre 15-37kg/m². Criterios de exclusión: enfermedad maligna ósea, inmovilidad, tratamiento para osteoporosis previo.

Se incluyeron variables demográficas, tipo de TSR, actividad física, FRAX, DMO: T-score , TBS y valores séricos de marcadores bioquímicos. Técnica de muestreo intencionada, para obtener mayor homogeneidad de ambos grupos.

Resultados: 27 pacientes en DP y 27 en HD, 75.9% hombres, edad 61.98±13.9años. Meses en TRS 34(13.00,53.00), IMC de 24.67±4.69, índice de Charlson 5.43±2.30.

El 63% de la población presentó valores de PTH < 150 ó > 300pg/mL. Los resultados de T-score y TBS fueron -1.85(-2.70,0.78), 1.19 (1.04,1.30) respectivamente; el 51% de la muestra obtuvo afectación severa del TBS (< 1.2) correlación directa con la edad, y no hubo relación con el tiempo en TSR.

El riesgo de fractura mayor osteoporótica con la herramienta FRAX-TBS fue 5.10(3.00 , 17.00) en HDF y 4.50(1.80, 11.00) en DP, no estadísticamente significativo, y para fractura de cadera, 2.20(0.80 , 6.30) en HDF y 0.50(0.00 , 2.70) en DP, estadísticamente significativo.

Conclusiones: Los paciente en diálisis presentan una mayor alteración en la microarquitectura ósea que la población general, presentando un daño más severo en TBS los pacientes en HDF, y el consecuente mayor riesgo de fractura a 10 años.

Necesitamos nuevas herramientas de valoración, para tomar medidas preventivas de FO en los pacientes.

507 EFICACIA Y SEGURIDAD DE OXIHIDRÓXIDO SUCROFÉRRICO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERFOSFOREMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ASTURIAS. ESTUDIO FOSFASTURE. ASTUDILLO CORTÉS¹, R. GARCÍA CASTRO², AC. ANDRADE LÓPEZ¹, M. SERAS MOZAS³, C. HIDALGO ORDOÑEZ⁴, C. ULLOA CLAVIJO⁵, C. RODRÍGUEZ SUÁREZ⁶, JE. SÁNCHEZ ÁLVAREZ⁷¹UGC NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO),²NEFROLOGÍA. HOSPITAL FUNDACIÓN DE JOVE (GIJÓN),³NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN AGUSTÍN (AVILÉS),⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL ÁLVAREZ BUILLA (MIERES)

Las alteraciones del metabolismo óseo y mineral (AMOM) son muy frecuentes en la enfermedad renal crónica (ERC). El aumento en los niveles de Fósforo condiciona enfermedad ósea, riesgo de calcificación y mayor mortalidad por lo que cualquier estrategia encaminada a su reducción debe ser bienvenida. El último fármaco incorporado al arsenal terapéutico para tratar la hiperfosforemia en la ERC es el Oxihidróxido sucroférrico (OSF).

Objetivo: Analizar la eficacia y seguridad de OSF en 3 cohortes de pacientes, una con enfermedad renal crónica avanzada no en diálisis (ERCnoD), otra en diálisis peritoneal (DP) y finalmente otra en hemodiálisis (HD), seguidas durante 6 meses.

Métodos: Estudio observacional multicéntrico, prospectivo, de práctica clínica. Se analizaron variables clínicas y epidemiológicas. Se valoró la evolución de parámetros relacionados con las AMOM y la anemia.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 85 pacientes (62±12 años, 64% varones, 34% diabéticos), 25 con ERCnoD, 25 en DP y finalmente 35 en HD. En 66 pacientes (78%) OSF fue el primer captor del fósforo; en los otros 19 se sustituyó un captor previo por OSF, por falta de tolerancia o eficacia. La dosis inicial de OSF fue 964±323 mg/día. Globalmente los niveles séricos de Fósforo experimentaron un descenso significativo a los 3 meses de tratamiento (19,6%, P<0.001), alcanzándose un 26,3% a los 6 meses. El mayor descenso del Fósforo sérico se asoció con niveles basales más altos de Fósforo (r=-0,474, P<0,001). No hubo diferencias en la eficacia del fármaco al comparar las distintas poblaciones analizadas. A lo largo del estudio no se modificaron los niveles de Calcio, PTHi, Ferritina, Índice de saturación de la transferrina ni Hemoglobina. Doce pacientes (14%), abandonaron el seguimiento antes de los 6 meses, 10 por efectos adversos gastrointestinales (diarrea fundamentalmente) y 2 por pérdida de seguimiento (trasplante renal). La dosis media del fármaco que recibieron los pacientes se incrementó a lo largo del tiempo hasta alcanzar los 1147 mg/día a la finalización del seguimiento.

Conclusiones: OSF es una opción eficaz para el tratamiento de la hiperfosforemia en pacientes con ERC tanto en fases avanzadas de la enfermedad como en diálisis. Encontramos una eficacia similar en los 3 grupos analizados. A mayor nivel basal de Fósforo, mayor descenso de sus niveles séricos. Con dosis alrededor de 1000 gr/día se puede conseguir un notable descenso de los niveles de Fósforo. La diarrea fue el efecto secundario más frecuente, aunque generalmente fue poco importante.

508 RELACIÓN ENTRE EL FGF23 CON LA PATOLOGÍA ESTRUCTURAL CARDIACA Y PARÁMETROS DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL (MOM) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADAFJ. TORO PRIETO¹, C. GRANDE CABRERIZO¹, B. VILLACORTA LINAZA¹, M. LOPEZ MENDOZA¹, I. DOMÍNGUEZ PASCUAL², MA. GUERRERO RISCOS¹¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO (SEVILLA),²BIOQUÍMICA. HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO (SEVILLA)

Introducción: Se postula que FGF23 es el principal regulador del balance de fósforo corporal, también se ha asociado con mayor mortalidad, eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal crónica (ERC).

Objetivo: Determinar la relación entre los niveles de FGF23 con parámetros del MOM, comorbilidad y patología estructural cardiaca en pacientes con enfermedad crónica avanzada (ERCA).

Materiales y método: Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes incidentes de consultas de ERCA desde noviembre de 2016 a enero de 2018. Se analizaron datos demográficos, tabaquismo, IMC, DM, etiología de ERC, Índice comorbilidad de Charlson, ecocardiografía (disfunción sistólica, diastólica e hipertrofia ventrículo izquierdo), tratamientos con diuréticos, quelantes, Vit D nutricional y activa y datos analíticos habituales, a destacar: FGF-23, 1,25vitD y 25 (OH)vitD (todos por quimioluminiscencia Liaison XL de Diasorin) y excreción fraccional de P. La función renal se estimó mediante la ecuación MDRD-4 (FGe). Análisis estadístico con pruebas no paramétricas, SPSS-22. Los datos de las variables cuantitativas se expresan como mediana y percentiles 25 y 75.

Resultados: Se analizaron datos de 161 pacientes con una mediana de edad de 66 (52-74) años, 61% hombres. La etiología más frecuente de ERC: fue la nefropatía diabética (24%) seguida de la vascular (17%); 47% diabéticos, 95% HTA, índice de Charlson (sin edad) 5 (3-8). FGe:21 (16-25) ml/min/1,73m²; FGF-23: 209(146-336) pg/ml (valores normales en 11 pacientes:0,6%); PTH 135 (90-190) (pg/ml); 25(OH)vitD 52 (34-93) nmol/L, 1,25(OH)vitD 45 (28-71) nmol/L; En ecocardiografía: disfunción sistólica12%, diastólica 29%, hipertrofia ventrículo izquierdo: 54%.

Los niveles de FGF23 se correlacionaron de forma positiva con PTH (R2:0,445), fósforo sérico (Ps) (R2:0,442) y CAC (R2: 0,311), negativo con FGe (R2:-0,455) y alb sérica: (R2:0,195); Los niveles de FGF-23 eran más elevados en los pacientes con disfunción sistólica (p<0,006) y en los que hacen tratamiento con quelantes no cálcicos (Ps más elevado) (p<0,001), VitD nutricional (p<0,02) y furosemida p<0,004. No encontramos diferencia en los niveles de FGF-23 según DM, tabaquismo, tratamiento con VitD activa, ni quelantes calcio.

El análisis multivariante(regresión lineal) tomando los niveles de FGF 23 como variable dependiente, eliminó las variables FG MDRD, Ps, 1,25 (OH)vitD, excreción de P, dejando en la ecuación únicamente PTH.

Conclusiones: El principal determinante de FGF 23 fue la PTH, seguido del Ps y FGe, si bien parece que solo la PTH influye de forma independiente. Los niveles de FGF-23 fueron superiores en pacientes con disfunción sistólica, lo que apoyaría su papel en la patología cardiaca.

509 RELACIÓN DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FUNCIÓN RENAL EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADAFJ. TORO PRIETO¹, C. GRANDE CABRERIZO¹, B. VILLACORTA LINAZA¹, F. ROCA OPORTO¹, M. UGARTE CAMARA¹, M. LOPEZ MENDOZA¹, MA. GUERRERO RISCOS¹¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO (SEVILLA)

Introducción: La presencia de fragilidad ósea y la predicción del riesgo de fractura se establece con fiabilidad por medición de densidad mineral ósea (DMO). La identificación de factores modificables que contribuyen a pérdida acelerada de masa ósea y riesgo de fractura podrían sugerir estrategias terapéuticas nuevas que reducirían tasas de fracturas en esta población de alto riesgo. Por otro lado en etapas avanzadas de enfermedad renal crónica (ERC) la fosfatúria y el déficit de calcitriol provocan importante pérdida ósea, dolor óseo y fracturas como presentación clínica . La relación entre grados avanzados de función renal en ERC y riesgo de fractura no está clara. Algunos estudios muestran asociación independiente entre FGe y mayor riesgo de fractura en pacientes de edad avanzada, especialmente entre aquellos con disminución de FGe .

Objetivo: Evaluar la situación respecto de DMO en pacientes con ERC avanzada incidentes en consultas ERCA determinando su relación con parámetros del metabolismo óseo mineral (MOM)

Materiales y método: Estudio descriptivo Prospectivo de una cohorte de pacientes con ERCA desde mayo 2015 hasta enero 2018. Se analizaron datos demográficos, tabaquismo, antecedentes de fracturas, diabetes mellitus, etiología enfermedad renal, índice de masa corporal (IMC), FGe medido por MDRD-4, calcio, fósforo, magnesio, bicarbonato sódico (HCO₃), fosfatúria y calciuria en orina 24 horas, proteinuria, CAC, DMO por dual energy X-ray absorptiometry(DEXA) (QDR 4500A; Hologic). Uso de VitD nutricional y activa, quelantes (cálcicos/no cálcicos). Análisis estadístico mediante SPSS 22.0

Resultados: Se analizaron 191 pacientes incidentes en consultas ERCA desde mayo 2015 a enero 2018. El 54,4% eran varones con una mediana de edad de 63 años. La etiología de ERC mas frecuente fue la asociada a diabetes (23,3%). El 9,1% tenían antecedentes de fracturas y 43% eran fumadores. El 83,9% tenían déficit de vitamina D. El 35,3% tenían osteoporosis ya sea en columna o cuello femoral, siendo mas frecuente en mujeres (p<0,027) y cuello femoral. El 78% de los pacientes tienen osteopenia, aumentando esta con la edad (p<0,007). El 86,3% tienen baja DMO. La DMO se correlaciona de forma significativa con MDRD(p0,025) y con proteinuria (p<0,016) y no con el resto de parámetros analizados. El FGe por MDRD se correlaciona de forma significativa con CAC, Ca, P, Albumina, Mg, HCO₃, DMO en columna y cadera.

Conclusiones: La pérdida de función renal aumenta el riesgo de fractura tanto en columna lumbar como en cadera, indentificando un conjunto de pacientes en los que la intervención precoz sobre el control del MOM podría resultar en una disminución de morbimortalidad al disminuir la probabilidad de fracturas.

Resúmenes

Alteraciones del metabolismo óseo mineral de la ERC

510 CARACTERIZACIÓN DE LA MUTACIÓN HETEROCIGÓTICA C.1041DELTA DEL GEN KLOTHO EN UNA PACIENTE EN HEMODIÁLISIS

E. MARTÍN-NÚÑEZ¹, J. DONATE-CORREA², C. KANNENGISSER³, C. PRIETO-MORÍN¹, D. DE BRAUWERE⁴, C. LEROY⁵, G. FRIEDLANDER⁶, P. UREÑA-TORRES⁷, J.F. NAVARRO-GONZÁLEZ⁸

¹UNIDAD DE INVESTIGACIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CADELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE, ESPAÑA); ²DIVISION OF GENETICS. HOSPITAL BICHAT. UNIVERSIDAD PARIS- DIDEROT (PARÍS, FRANCIA); ³ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CADELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE, ESPAÑA); ⁴INSERM U1151 - CNRS UMR8253. HOSPITAL NECKER ENFANTS MALADES. UNIVERSIDAD PARIS DESCARTES (PARÍS, FRANCIA); ⁵INSERM U1151 - CNRS UMR8253. HOSPITAL NECKER ENFANTS MALADES. UNIVERSIDAD PARIS DESCARTES (PARÍS, FRANCIA); ⁶DEPARTMENT OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS, CLINIQUE DU LANDY. DEPARTMENT OF RENAL PHYSIOLOGY, HOSPITAL NECKER. UNIVERSIDAD PARIS DESCARTES (PARÍS, FRANCIA); ⁷UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CADELARIA (SANTA CRUZ DE TENERIFE, ESPAÑA)

Existen pacientes hiperfosfatémicos en hemodiálisis donde las elevadas concentraciones de fósforo son independientes de factores conocidos en la génesis de la hiperfosforemia, como niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, biomarcadores circulantes de remodelado óseo, efectividad de la terapia dialítica, ingesta de fósforo o tratamiento con quelantes del fósforo. Esto sugiere que un fondo genético puede tener un papel importante en la predisposición a la hiperfosfatemia. La proteína Klotho, codificada en el gen KL, está implicada en la regulación del metabolismo del fósforo, actuando mediante modulación de los co-transportadores sodio-fósforo (NPT2a y NPT2c) en el túbulo renal, o mediando indirectamente los efectos fosfatúricos del FGF-23 al actuar como co-receptor obligatorio de este factor en el riñón. En este trabajo describimos una nueva mutación heterocigótica en el gen KL descubierta en una paciente en hemodiálisis que presentaba hiperfosfatemia persistente a pesar de la optimización de la dieta, terapia dialítica y tratamiento quelante, así como de la función paratiroidea. La mutación consiste en la delección de una T en la posición 1041 dentro del exón 2 (c.1041delT), generando un desplazamiento en la pauta de lectura que lleva al cambio de una isoleucina por una fenilalanina en la posición 348 de la proteína, lo que produce la aparición de un codón de parada prematuro 84 pares de bases corriente abajo (p.Ile348PhefsX28 o I348P). La proteína resultante es una forma truncada que carece de los dominios funcionales KL1 y KL2, así como del dominio de unión a la membrana y la cola citoplasmática. El análisis de expresión proteica de una línea celular linfoblastoide establecida a partir de sangre periférica de la paciente reveló la producción exclusiva de la forma truncada. Con el fin de estudiar la funcionalidad de esta variante, se analizaron los niveles de expresión del gen EGR-1 en células HEK293 transfectadas con el vector pcDNA3.1 portando la mutación I348F o la forma completa del gen KL y cultivadas con FGF-23 recombinante (100 ng/mL). En células con la forma completa se observa una sobre-expresión significativa de EGR-1 en presencia de FGF-23, mientras que en células portadoras de la mutación no se aprecian diferencias respecto al vehículo. Estos resultados apuntan a la falta de actividad funcional de la forma mutante de Klotho descrita en esta paciente y que podría ser responsable del fenotipo hiperfosfatémico observado.

511 REGULACIÓN ENTRE INGESTA DE FÓSFORO, EXCRECIÓN DE FÓSFORO EN ORINA, PTH Y FGF23 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS II-III

M.V. PENDON-RUIZ DE MIER¹, R. SANTAMARIA¹, C. RODELO-HAAD², MD. SALMERON-RODRIGUEZ², E. RUIZ², N. VERGARA³, J. MUÑOZ-CASTAÑEDA⁴, A. MARTIN-MALO⁵, M. RODRIGUEZ⁶, P. ALJAMA⁷

¹NEFROLOGIA. H.U.REINA SOFIA, IMIBIC, UCO (CORDOBA/ESPAÑA); ²NEFROLOGIA. IMIBIC (CORDOBA/ESPAÑA)

Introducción: El fósforo de la dieta proviene mayoritariamente de la ingesta proteica, aunque existe un porcentaje derivado de sales y aditivos fácilmente absorbibles. La ingesta de fósforo se puede estimar a través de la excreción urinaria de fósforo. No es conocido si en función de la fuente de fósforo existe diferencias en los mecanismos de regulación del metabolismo óseo mineral.

Objetivo: Caracterizar en un grupo de pacientes con insuficiencia renal moderada la relación de diferentes parámetros de excreción urinaria de fósforo con ingesta, calcio, fósforo, PTH y FGF23, para buscar aplicabilidad clínica.

Material y método: Estudio transversal de 71 pacientes con síndrome metabólico y enfermedad renal crónica estadios II-III sin hiperfosfatemia. Se analizaron variables demográficas, clínicas y analíticas (sangre y orina de 24horas) junto con encuesta dietética (tres días).

Resultados: Edad: 61±9 años; varones: 71.8%; eGFR: 68±2.1ml/min; fósforo: 3±0.5mg/dl; PTH: 63±38pg/ml; iFGF23: 124±73pg/ml; c-FGF23: 96±73RU/ml; fósforo/creatinina24h: 0.63±0.16mg/mg; fosfatúria24h: 797±323mg/día; fósforo/urea24h: 0.03±0.008mg/mg; fracción excreción de fósforo(FeP)24h: 23.3±10%; reabsorción tubular de fósforo(TmP/GFR)24h: 2.42±0.6%. Ingesta de fósforo: 869±289mg/día; según la fuente de fósforo: animal 542±172mg (64%), vegetal 189±104mg (22%) e inorgánico 138±165mg (14%). No se encontró correlación significativa entre fósforo/creatinina24h e ingesta, PTH y FGF23. La fosfatúria24h no se relacionó con ingesta total fósforo; sin embargo, fósforo/urea24h sí se correlacionó con ingesta total (r2=0.323,p=0.008), animal (r2=-0.255,p=0.038) e inorgánico (r2=0.313,p=0.01). FGF23 no se correlacionó con ingesta. FeP no se correlacionó con ingesta, sino con cFGF23 (r2=0.388,p=0.001) y PTH (r2=0.395,p=0.01). Y TmP/GFR se relacionó con la PTH (r2=-0.267,p=0.028).

Conclusión: En pacientes con enfermedad renal crónica II-III, PTH y FGF23 no se correlacionan con ingesta total de fósforo ni con cantidad total de fósforo en orina, sólo se relacionan con FeP.

512 SEGURIDAD DE UNA DIETA CON FRUTOS SECOS SOBRE LA FOSFATEMIA Y KALEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 3. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO CRUZADO

M. MOLINA GUASCH¹, JM. BUADES FUSTER², MP. SANCHÍS CORTÉS³, R. FORTUNY MARQUÉS⁴, F. BERGA MONTANER⁵

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SON LLÀTZER (ESPAÑA); ²NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE LAS ISLAS BALEARES. IDISBA (ESPAÑA); ³LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO SON LLÀTZER (ESPAÑA); ⁴LABORATORY OF RENAL LITHIASIS RESEARCH. UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES RESEARCH (IUNICS-IDISBA) (ESPAÑA)

Introducción: Los eventos cardiovasculares son la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), con mayor frecuencia que en la población general. Existen numerosos estudios que sugieren que el consumo moderado de frutos secos tiene un efecto protector sobre el sistema cardiovascular, entre los que destaca el estudio Predimed. A los pacientes con ERC avanzada se les restringe su consumo por su contenido en fósforo y potasio, lo cual les puede estar privando de sus beneficios potenciales por su contenido en fibra, antioxidantes, grasas no saturadas y fitato. Estudios recientes sugieren que la absorción del fósforo de origen vegetal es muy baja y su consumo podría no ser un problema en los pacientes con ERC. Nos planteamos la hipótesis de que el consumo de frutos secos en pacientes con ERC no provocaría cambios significativos en los niveles de fosfato y potasio en sangre y orina.

Material y Método: Ensayo clínico cruzado y aleatorizado llevado a cabo en 13 pacientes (7 hombres y 6 mujeres) diagnosticados de ERC G3. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: 1) realizar una dieta de ERC suplementada con 15g de nueces al día durante 30 días y 2) dieta de ERC sin suplemento durante 30 días, realizando período de lavado y posteriormente la secuencia inversa. Se efectuaron determinaciones en sangre y orina al inicio, al mes de iniciada la dieta rica en frutos secos, después del periodo de lavado y al finalizar los 30 días con la dieta de ERC no suplementada.

Resultados: No se encontraron evidencias significativas en los niveles de fósforo ni potasio en sangre y orina (ni de FGF 23 en sangre) después de administrar una dieta suplementada en nueces. Como hallazgo relevante se observó una disminución estadísticamente significativa de la tensión arterial tras la dieta suplementada con nueces (p<0.05).

Conclusiones: El consumo de una dieta rica en nueces es seguro para los pacientes con ERC y puede aportar beneficios sobre el sistema cardiovascular.

513 DENSITOMETRÍA ÓSEA. ¿ES ÚTIL EN EL MANEJO DEL MOM EN PACIENTES CON ERC AVANZADA?

FJ. TORO PRIETO¹, C. GRANDE CABRERIZO², B. VILLACORTA LINAZA¹, M. LOPEZ MENDOZA¹, I. DOMÍNGUEZ PASCUAL³, MA. GUERRERO RISCOS¹

¹NEFROLOGIA. HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO (SEVILLA); ²BIOQUIMICA. HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO (SEVILLA)

Introducción: La presencia de fragilidad ósea y la predicción del riesgo de fractura se establece con fiabilidad por la medición de la densidad mineral ósea (DMO). Por otro lado en enfermedad renal crónica avanzada(ERCA),el exceso de FGF23, la fosfatúria y el déficit de calcitriol provocan importante pérdida ósea y fracturas como presentación clínica. La relación entre alteraciones del metabolismo oseo mineral(MOM)en ERC y riesgo de fractura no está clara.

Objetivo: Evaluar la situación respecto DMO en pacientes con ERCA incidentes en consultas determinando su relación con parámetros del MOM. Material y método

Estudio descriptivo Prospectivo de una cohorte de pacientes con ERCA desde mayo 2015 hasta enero 2018. Se analizaron datos demográficos, tabaquismo, antecedentes de fracturas, diabetes mellitus, etiología enfermedad renal, índice de masa corporal (IMC), FGe medido por MDRD-4, calcio, fósforo, magnesio, fosfatúria y calciuria en orina 24 horas,PTH,25(OH) vitaminaD3,1,25(OH) vitamina D3,FGF-23, (quimioluminiscencia Liaison XL de Diasorin),DMO (dual energy X-ray absorptiometry(DEXA) (QDR 4500A;Hologic)).Uso VitD nutricional y activa, quelantes.Analisis estadístico mediante SSPS 22.0.

Resultados: Se analizaron 191 pacientes incidentes en consultas ERCA desde mayo 2015 a enero 2018. 54.4% eran varones con edad:63 años. La etiología de ERC mas frecuente fue la asociada a diabetes(23,3%).El 9,1% tenían antecedentes fracturas y el 43% eran fumadores.DMO:BMD columna 0.929g/cm2.BMD cuello femoral 0.671g/cm2.Tscore columna -1.3.Tscore cuello femoral -1.8.Zscore columna -0.3.Zscore cuello femoral -0.6.El 35,3% tenían osteoporosis ya sea en columna(18,7%) o cuello femoral(22,3%), siendo mas frecuente en mujeres(p<0,027) y en cadera y en aquellos con déficit de 25(OH)vitD(p<0,034).El 78% de pacientes tienen osteopenia, aumentando esta con la edad(p<0,007).Solo el 16,1% tenían niveles normales de 25(OH)vitD.

La PTH se correlacionó con 25OHvitD,fosfatúria 24 horas,FGF-23 y Zscore columna.No se encontraron correlaciones entre parámetros de DMO y FGF-23, aunque existe asociación no significativa positiva entre niveles elevados de FGF-23 y DMO(Zscore).En los que no tienen antecedentes de fracturas la Tscore columna se correlaciona con el cuartil mas alto de FGF-23(p 0.023).

Conclusiones: En nuestro estudio el uso de DMO resulta tener utilidad limitada en su relación con otros parámetros del MOM en pacientes con ERCA probablemente por la influencia del hiperparatiroidismo secundario de este perfil de pacientes, no encontrando relación entre los niveles de FGF 23 y riesgo de fractura, aunque valores aumentados de FGF-23 podrían indicar inicio precoz sobre la pérdida de DMO.El déficit de vitamina D continua siendo uno de los factores que influyen negativamente en DMO y su corrección se hace prioritaria en pacientes ERCA.

514 LA SEMANA DEL FÓSFORO

J.E. SÁNCHEZ ÁLVAREZ¹, J.V. TORREGROSA PRATS²
¹UGC NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. REDINREN (OVIEDO), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLINIC. REDINREN (BARCELONA)

El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:

en representación de todos los socios de la S.E.N. que participaron enviando sus datos a la iniciativa "La semana del fósforo"

El control del fósforo sérico sigue siendo objeto de preocupación y debate entre los profesionales involucrados en el tratamiento de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC). Basados en diferentes estudios y metaanálisis, las sucesivas Guías han propuesto valores cada vez más cercanos a la normalidad. La aceptación de los valores de las Guías es dispar; tampoco conocemos la realidad del control del fósforo que presentan los pacientes de nuestro entorno. De ahí que, promovido por la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), se realizó un estudio para obtener más información al respecto.

Objetivo: Conocer el valor objetivo de fósforo sérico de los nefrólogos españoles en pacientes de consultas de ERC avanzada (ERCA), diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) y trasplante renal (TxR). Valorar, durante una semana, el grado de cumplimiento de dicho objetivo y el tratamiento empleado para lograrlo.

Métodos: Encuesta "on-line" a la que se invitó a participar a los socios de la S.E.N., que se realizó entre el 13-17 de noviembre de 2017. Se preguntó sobre los valores de fósforo objetivo y se solicitó la inclusión de datos de fósforo sérico y captadores de los pacientes en seguimiento. El acceso se hizo a través de la página web de la S.E.N. Los resultados fueron en todo momento anónimos y se difunden en su conjunto.

Resultados: Se incluyeron datos de 7514 pacientes a través de 72 entradas (HD 60%, ERCA 17%, DP 16%, TxR 7%). Existe prácticamente unanimidad en el objetivo de fósforo en los 4 grupos (media 4.60±0.38 mg/dl, mediana 4.5 mg/dl). Cumplieron el objetivo de mantener unos niveles de fósforo <4,5 mg/dl el 40% de los pacientes en DP, 52% en HD, 65% en ERCA y el 92% en TxR. Presentaban valores séricos >5,5 mg/dl el 18% de los pacientes en HD, 17% en DP, 8% en ERCA y sólo el 1% en TxR. Para controlar la fósforemia recibían captadores de fósforo el 74% de los pacientes en HD y DP, el 35% de los pacientes en ERCA y el 4% en TxR.

Conclusiones: "La Semana del Fósforo" mostró que los objetivos de los profesionales españoles están en consonancia con lo que recomiendan las Guías de actuación clínica. Los pacientes en HD y DP presentan unos valores de fósforo sérico más elevado que los pacientes en ERCA y especialmente los TxR. No hubo diferencias entre ambas modalidades de diálisis en cuanto al grado de control ni en el uso de captadores de fósforo. Un elevado porcentaje de pacientes presenta valores superiores a los considerados como objetivo.

515 NIVELES DE 1,25 DIHIDROXIVITAMINA D Y SU RELACIÓN CON EL RESTO DE COMPONENTES DEL MOM E INFLUENCIA CON EL USO DE ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D EN ERCA

F.J. TORO PRIETO¹, C. GRANDE CABRERIZO¹, F. ROCA OPORTO¹, M. UGARTE CAMARA¹, B. VILLACORTA LINAZA¹, M. LOPEZ MENDOZA¹, M. VIDAL BLANDINO¹, MA. GUERRERO RISCOS¹
¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO (SEVILLA)

Introducción: La ERC está caracterizada por una disminución de los niveles de 1,25-(OH)D. Hasta ahora, estudios previos se han visto muy limitados por la dificultad en su determinación.

Objetivo: Analizamos los niveles de 1,25-(OH)D y su relación con otros componentes del MOM, su variación en función del filtrado glomerular (FG) y la administración de análogos de la vitamina D.

Método: Estudio prospectivo observacional con 144 pacientes en seguimiento en consultas de ERCA desde julio 2016 a marzo 2017. El 61% fue la primera consulta. La mediana de edad fue de 70 (40-86) años siendo; 63% hombres, 87% HTA, 57% DM y 43% obeso. La etiología más frecuente de la ERC fue la nefropatía diabética. Se llevó a cabo la determinación del 1,25-(OH)D mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA) [Diasorin®] y la estimación del FG por MDRD-4.

Resultados: Los media de niveles de 1,25-(OH)D fue de 52±31 mmo/l, el 46,5% en rango normal. Las variables que se relacionaron con los niveles de 1,25(OH)D fueron; tasa de FG (MDRD) [p 0.03, r 0.19], 25-(OH)D [p<0.01, r 0.283], fosfatemia [p≤0.01, r-0.22] y calciuria [p≤0.01, r-0.28]. El resto de variables analizadas que incluyeron calcemia y magnesemia, fosfatemia, IMC, PTH, HCO₃, PCR y albumina en sangre y orina, no se encontraron resultados significativos. En el análisis multivariante los niveles de 25-(OH)D, FG y fosfatemia se relacionaron de forma independiente con la 1,25(OH)D [p 0.003, p 0.41 y p 0.03]. Los niveles de 25-(OH)D se relacionaron a su vez, con los niveles de 1,25-(OH)D, el IMC [p<0.001, r-0.22] y albumina en sangre [p≤0.001, r 0.30] y orina [p 0.004, r-0.25]. En cuanto a la influencia del uso de los análogos de la vitamina D, existió un aumento significativo en los niveles de 1,25-(OH)D con el uso de Vitamina D activa [p 0.003] con una media de 68,6 mg/dl (n=30), frente a aquellos que no lo tomaron (n=94). Estos resultados no se encontraron al analizar los niveles de 25-(OH)D en pacientes con calcifediol.

Conclusión: Los niveles de 1,25-(OH)D están cercanamente relacionados con la función renal en pacientes con ERCA, mientras que los niveles de 25-(OH)D pueden verse influenciados por el estado nutricional del paciente por lo que se deberá interpretar de forma individualizada.

516 TRATAMIENTO DÉFICIT DE VITAMINA D

L. DEL RIO GARCÍA¹, S. POLANCO CANDELARIO¹, M. SERAS MOZAS¹, C. GARCÍA MONTEAVARO¹, JM. BALTAR MARTIN¹
¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL SAN AGUSTÍN (AVILÉS)

Introducción: Las Guías de práctica clínica recomiendan medir los niveles de 25(OH)D (calcidiol) en pacientes con ERC y suplementar en casos de deficiencia/insuficiencia. Disponemos de Colecalciferol y Calcifediol. El objetivo es analizar las diferencias en cuanto a función renal, metabolismo Calcio-Fósforo y niveles de VitD y PTH.

Material y métodos: Estudio observacional no aleatorizado en el que se incluyeron 83 pacientes con ERC a los que se les administró una ampolla mensual oral de vitamina D (Hidroferol o Deltius) durante un año. Se recogieron las variables: edad, sexo, enfermedad renal, grado, uso concomitante de suplementos cálcicos/quelantes, quelantes no cálcicos, Paricalcitol, Calcitriol, Alfalcidol, Cinacalcet, corticoides, hierro oral o EPO. Analíticas (inicio, 6 y 12 meses): Creatinina, FG, Calcio y fósforo, 25(OH)D, PTH y proteinuria y eventos adversos (EA).

Resultados: N=83. 54 calcifediol, 29 colecalciferol. 53% hombres, edad 71,55 años. El 49.4% ERC 3 y el 41% ERC 4. Los resultados más relevantes se muestran en la Tabla.

Los niveles de VitD inicialmente en el grupo de colecalciferol son ligeramente menores; tras 12m de tratamiento se igualan en ambos grupos, aunque sin alcanzar significación estadística. Con colecalciferol a los 6m hay mayor progresión de la ERC con un aumento de Cr 12,38%(vs 4,3%),

p=0,042. Esta tendencia se mantiene

a los 12m pero sin alcanzar significación. Solo encontramos 2 EA, consistentes en una hipercalcemia aislada, y un FRA por hipercalcemia, ambos en el grupo de colecalciferol. Respecto a los costes mensuales de ambos tratamientos: Hidroferol:1,03euros/ ampolla (1.31euros/capsula), Deltius:3,90euros/frasco unidosos

Conclusiones: No hemos podido encontrar diferencias entre los dos tratamientos, aunque parece ser más coste-efectivo el Calcifediol/Hidroferol. No obstante es necesario un tamaño muestral mayor y/o alargar el tiempo de estudio para confirmar los resultados.

Tabla. Resultados.

	Calcifediol (n=54)	Colecalciferol (n=29)	P
Edad media años	70,96	72,66	ns
Sexo H/M	26/28	18/11	ns
Zemplar sí/no	2/52	5/24	0,034
EA sí/no	0/54	2/27	0,051 (ns)
Cr inicio mg/dl	2,21	2,02	ns
Ca inicio	9,19	9,15	ns
P inicio	3,42	3,35	ns
VitD inicio	10,10	7,96	ns
PTH inicio	150	142	ns
Cr 6m	2,36	2,30	ns
Dif Cr 0-6m	+0,06	+0,27	0,034
% Cr 0-6m	+4,30%	+12,38%	0,042
VitD 6m	20,23	18,26	ns
VitD 12m	24,33	24,53	ns
% Cr 0-12m	+9,6%	+15,6%	ns
% Hb 0-12m	+0,46%	-3,48%	ns
% Ca 0-12m	-1,77%	+0,72%	ns
% P 0-12m	+2,43%	+11,8%	ns
% VitD 0-12m	+150%	+255%	ns
% PTH 0-12m	-2,3%	+2,4%	ns