

14

LA ECOGRAFÍA DOPPLER COMO TEST DE DESPISTAJE EN EL DIAGNÓSTICO DE LA NEFROPATÍA ISQUÉMICA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UNA POBLACIÓN DE RIESGO

Iberón M*, Vila R**, Escalante E***, Sancho C***, Poveda R*, Carreras L*, Cairois MA**, Grinyó JM.**
 *Nefrología. Hospital de Bellvitge. **Angiología y Cirugía Vascul. Hospital de Bellvitge. ***Angiorradiología. Hospital de Bellvitge.

Entre los meses de enero del 2003 y diciembre del 2004, hemos estudiado mediante ecografía doppler renal (ED) 71 pacientes en los que se asociaban insuficiencia renal y signos de sospecha de nefropatía isquémica (NI). La media de edad de los pacientes es de 68,3 ± 10,8 (36-89), 56 hombres y 15 mujeres. El valor medio de creatinina sérica previo a la ED era de: 266 ± 204 µmol/L (106-1.130). El principal signo de sospecha fue: IRC y enfermedad cardiovascular en el 41% de los pacientes, deterioro de la función renal con IECAS: 31%, HTA + IRC progresiva: 12 %, IRC + HTA de difícil control: 9% y IRC + Asimetría renal: 7%.

El parámetro ED que hemos considerado sugestivo de estenosis significativa de la arteria renal (EAR > 60%), ha sido el cociente PSV RA/PSV aorta (Peak systolic velocity renal artery/PSV aorta) > 3. Se ha medido también el índice de resistencia vascular (IR) según la fórmula 1-EDV/PSV (End diastolic velocity/Peak systolic velocity) a nivel de la arteria renal.

De los 71 procedimientos practicados, 38 (53,5%) arrojan datos compatibles con EAR > 60%: Unilateral en 30 (42,2%), o bilateral en 8 (11,2%). De ellos, se ha realizado aortorenografía, por el momento, en 26 casos. En 16 de ellos (61,5%), se confirma el diagnóstico de EAR. En 10 casos (38,5%), la aceleración del flujo sanguíneo observado mediante ED no se correspondió con una imagen arteriográfica de EAR (Falsos positivos). El IR era superior a 0,8 en 27 de los 128 riñones estudiados (21%). Ello es compatible con la existencia de nefropatía parenquimatosa crónica en la población estudiada y cabe mencionar que ello podría propiciar un resultado falso negativo del ED.

En nuestra experiencia, hasta el momento actual del estudio, hemos observado concordancia Eco Doppler/arteriografía en un 61,5% de los casos con ecografía doppler patológica.

15

PARAGANGLIOMA EXTRA-ADRENAL DE NOVO CON RECIDIVA METASTÁSICA ÓSEA A LOS 5 AÑOS DE EXÉRISIS QUIRÚRGICA. HTA REFRACTARIA V/O CRISIS HTA, CON NOR-EPINEFRINA PLASMÁTICA SIEMPRE ALTAS. ¿CURACIÓN?

Rodrigo Parra A*, Hidalgo García P*, Gómez Giralda B*, Rodríguez Gómez MA*, Acebal Botín A*, Reyes García AM**, Martín Gil FJ***, Molina Miguel A*
 *Nefrología. HU. Río Hortega. Valladolid. **Oncología. HU. Río Hortega. Valladolid. ***Análisis Clínicos. HU. Río Hortega. Valladolid.

Introducción: Presentamos un Paraganglioma de Novo en O. de Zuckerklnd realizándose Exéresis Quirúrgica y a los 5 años, Recidiva Metastásica, en Arcos Costales Derechos. La sospecha diagnóstica por HTA Refractaria y/o Crisis HTA y la Recidiva por persistencia de Catecolaminas, fundamentalmente NorEpinefrina, HTA y dolores costales. La excesiva producción de Catecolaminas en los Paraganglios, originan HTA Refractaria y/o Crisis HTA, manifestándose como Feocromocitoma (Adrenal) o como Paraganglioma (Extra-Adrenal), con incidencia de 0,2-0,5 Casos/100.000 h/año.

Material y método: Caso Clínico Año 00: Paciente de 32 años, con HTA Refractaria de un año de evolución, ingresa en Nefrología por CRISIS HTA tras TAC Abdominal, ampliándose estudio con: Catecolaminas y Metabolitos, Plasma y Orina, RMN, y Gammagrafías: con MIB-G, I-123 y OCTEOSCAN con In-111 Pentotroída. No tenemos PET.

Resultados: Función Renal, Microalbuminaria, Aldosterona, Renina, ECG, ECOS Cardio y Abdominal, Rx Tórax y Fondo Ojo: Normales. La NOR-E Plasma y Orina y Ac.VanilMandélico Prediagnóstico: siempre Altas. TAC Abdominal: masa 6,4 x 3,9 cms en contacto V. Cava Inferior y situación Paraaórtica, Arteria Mesentérica Inferior. Gammagrafía Suprarrenales MIBG-I-123: 2 imágenes hipercaptantes en ambas suprarrenales, RMN: Masa Retroperitoneal bifurcación Arteria Aorta. Gammagrafía Corporal Octeoscan In-111 Pentotroída: Hipercaptación redondeada en abdomen en Paraaórtica derecha. Exéresis Quirúrgica Marzo-00, confirmación por Criterio Histológico, NormoTA con SAL y NOR-E en Plasma Alta. Revisión Anual que no realiza hasta Septiembre-03: NormoTA con Sal y NOR-E en Plasma y Orina, Elevadas al doble. Octubre-04: HTA Refractaria con dolores Costales derechos y NOR-E en Plasma y Orina, Elevadísimos > 4 veces, control TA con bloqueo Alfa-Beta y sin Sal. TAC Tórax: Lesiones Líticas 6-7 Arcos Costales Derechos. Gammagrafía Tórax Octeoscan: confirma lesiones. Gastroscopia Gastroduodenal: Normal. Enero 05: Exéresis quirúrgica, confirmación por Criterio Histológico, NormoTA sin Hipotensores, pero con NOR-E en la actualidad en Abril-05 > 4 veces.

Conclusiones: La presencia de HTA Refractaria y/o Crisis HTA en 5^a-6^a década vida, sospecha clínica y NOR-E Plasma y Orina permanentemente Altas, son Determinantes en diagnóstico de Paraganglioma. TAC, RMN y Gammagrafía MIBG-I-123 no son determinantes, mientras que la Gammagrafía Octeoscan si es Determinante. Supervivencia Post-Exéresis Quirúrgica a 5 Años: 95% Paragangliomas Benignos y 52% Malignos. Radioterapia y/o Quimioterapia: Platino y Ciclofosfamida + Vincristina + Dacarbacina, No Mejoran los Resultados de la Cirugía. Tratamiento actual con MIBG-Yodo I31, puede ser buena alternativa. ¿Trastorno en Gen que codifica la Succinato Dehidrogenasa Complejo Subunidad D(SDHD), como causante de recidiva o familiar, y cuya expresión es la NOR-E? Tomografía Emisión Positrones (PEI-18FDG), puede ser muy válida para localización del tumor, cuando las otras técnicas son negativas, pero la NOR-E es Alta.

16

ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO R261Q DE ALOX12 A HIPERTENSIÓN ESENCIAL Y NIVELES URINARIOS DE 12-HETE

Quintana LF*, Collado S*, Guzmán B*, Clara J**, Poch E*
 *Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clín. **Lab. Hormonal. Hospital Clín.

Introducción: La 12-lipooxigenasa plaquetaria (12-LO) cataliza la transformación de ácido araquidónico a ácido 12-hidroperoxieicosatetraenoico (12-(S) HPETE). Estos metabolitos tienen una gran variedad de actividades biológicas que incluye la mediación en la movilización intracelular de calcio inducido por angiotensina II en células cultivadas endoteliales de músculo liso de ratas. Ya demostramos previamente que los pacientes con hipertensión esencial excretan mayores niveles de 12-HETE en orina en relación al grupo control (*Hypertension* 2001; 37: 334). Se han descrito algunos polimorfismos del gen humano de 12-LO (ALOX12), 4 de ellos en exones, de los que uno de ellos, R261Q, se localiza en un dominio conservado de la enzima.

Objetivo: Analizar la asociación de este polimorfismo con hipertensión y niveles urinarios de 12-HETE. Los polimorfismos intrónicos (1559 C > T i 12185 G > C) fueron evaluados como «controles».

Material y métodos: Incluimos 200 pacientes con hipertensión esencial (edad 56 ± 1 años, media ± EEM, 97 hombres) y 166 controles (edad 54 ± 1 años, 91 hombres). El polimorfismo R261Q fue evaluado por PCR de restricción y los niveles de 12(S)-HETE urinario fueron medidos por ELISA después de la extracción con columnas de Sep-Pack.

Resultados: La distribución de los genotipos fue significativamente diferente entre enfermos y controles: enfermos 92 (0,46) GG, 84 (0,42) GA, 24 (0,12) AA vs controles 56 (0,34) GG, 78 (0,47) GA, 32 (0,19) AA (p = 0,030). Los enfermos hipertensos presentaban una mayor frecuencia del alelo G (G = 0,67; A = 0,33) que los controles (G = 0,57; A = 0,42), X² = 7,625, P < 0,01. No observó asociación con los polimorfismos intrónicos. La excreción urinaria de 12 (S)-HETE fue significativamente superior en enfermos homocigotos GG respecto enfermos homocigotos AA: 13,0 ± 1,5 vs 8 ± 1,5 ng/g creatinina (p = 0,023).

Conclusiones: El polimorfismo R261Q en ALOX12 está asociado a hipertensión esencial y a niveles urinarios de 12(S)-HETE, sugiriendo una implicación de este metabolito en la hipertensión humana.

17

¿ES LA ANGIORRESONANCIA MAGNÉTICA REALMENTE ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL?

Agraz I*, Bayés B*, Ara J*, Homs M*, Sánchez C**, Muchart J***, Romero R*
 *Servici de Nefrologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. **Servici de Resonancia Magnética. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. ***Servici de Angiorradiologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

La estenosis de la arteria renal es una de las causas de hipertensión arterial e insuficiencia renal potencialmente curable. El gold Standard para el diagnóstico es la arteriografía pero dada su invasividad se han planteado otras técnicas como método primario de detección de lesión vascular renal, entre otras la angioRMN.

Objetivos: Se ha propuesto revisar retrospectivamente a 34 pacientes con HTA severa y con sospecha de patología vasculorenal, que durante los últimos dos años se han realizado una angioRMN y una arteriografía por sustracción digital (DIVAS), con la intención de valorar la sensibilidad (s), especificidad (e) y validez de la angioRMN en nuestro hospital en comparación con la arteriografía.

Material y métodos: En total 12 mujeres y 22 hombres de edad media de 61,5 años (35-85 años). Las cifras de presión arterial previas a las exploraciones fueron: TAS 150 ± 19,27 mmHg i TAD 78 ± 13,12 mmHg. La creatinina media de 164,57 ± 113,65 µmol/L. El 76,5% de los pacientes eran diabéticos, el 64,7% displicémicos y 12 (35%) fumadores activos. La media de fármacos antihipertensivos pautados fue de 1,9 (1-4 fármacos). A todos los pacientes se les había realizado tanto una angioRMN como una arteriografía. Se han valorado las dos arterias principales por las dos técnicas. Se ha aceptado como grado de estenosis significativa aquella que era igual o superior al 50%. Los pacientes que lo requerían eran tratados con angioplastia y/o colocación de estent.

Resultados: La angioRMN fue positiva en 13 casos para estenosis de la arteria renal derecha (ARD) con un grado de estenosis entre el 50-80%. En 16 de los casos se encontró una estenosis de > del 50% en la arteria renal izquierda (ARI). La arteriografía confirmó estenosis en 8 enfermos para la ARD y en los 16 de la ARI dando como resultado una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 53,3% para la angioRMN. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la técnica que dieron como resultado respectivamente 69,5% y 72,7%.

Conclusiones:
 1- Estos resultados coinciden con los de la literatura confirmando a la angioRMN como una prueba sensible pero poco específica.
 2- Por su VPN y su menor agresividad, es considerada todavía por nosotros como una técnica útil en el despistaje de patología vasculorenal.

LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA (HVI) ES MÁS PREVALENTE EN LAS MUJERES CON SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO(SAOS) QUE EN LOS HOMBRES

Vázquez, S, Oliveras A, Rodríguez E, Barrios C, Lloveras J
Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona.

Introducción: El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno respiratorio que presenta una elevada morbi-mortalidad por su asociación con otras patologías entre las que destaca la afectación cardíaca favoreciendo cambios estructurales y funcionales en el ventrículo izquierdo. El diagnóstico del SAOS se realiza mediante polisomnografía y su severidad se clasifica a través del índice apnea-hipoapnea (IAH).

Objetivo: Estudio de la cardiopatía estructural y funcional en la población afecta de SAOS. Descripción de las características demográficas y clínicas de esta población.

Material y métodos: De una muestra de 972 pacientes de la UHTA, 64 presentaban clínica de SAOS confirmados mediante polisomnografía. Se estudió: a) afectación cardíaca valorada mediante ecocardiografía-doppler: hipertrofia ventricular izquierda (HVI) según el IMVI > 110 g/m² y > 134 g/m² en mujeres y hombres respectivamente. b) sintomatología y grado de severidad del SAOS según IAH (c) estudio de otros FRCV clásicos del grupo SAOS respecto el resto de población sin SAOS presentes en la muestra. Análisis estadísticos: ji-cuadrado, Test t y Test de Mann-Whitney.

Resultados: Características de los 64 pacientes SAOS(+): 46 hombres/18 mujeres, edad media = 57,4 ± 10a. Ecocardiograma-doppler: HVI 32,3% (21,7% en hombres versus 62,5% en mujeres) p = 0,07. Miocardiopatía dilatada: 4,3% (6,3% en hombres versus 0% en mujeres (p = 1,00). Disfunción diastólica: 73,1% (73,7% en hombres versus 77,1,4% en mujeres (p = 1,00) Clínica: somnolencia diurna + ronquido + apneas, aparece en el 51,6%. La escala de somnolencia diurna (Epworth) mostró una puntuación > 11 en el 39,3%. Grado de severidad del SAOS: IAH > 15 (leve): 17,5%, IAH: 15-30 (moderado): 31,6% y IAH > 30 (severo): 50,9%. Comparación de los FRCV en los SAOS(+) respecto a los SAOS(-): PA (mm Hg): PAS 136,4 ± 14,6 vs 144,8 ± 19,3 (p = 0,662) y PAD: 82,8 ± 10,1 vs 83,0 ± 10,7 (p = 0,938). Tabaquismo: 47,9% vs 60,8% (p = 0,083). DM-2: 41,9% vs 20,4% (p = 0,001). Dislipemia: 25% vs 25% (p = 1,00). IMC: 31,7 ± 6,19 vs 28,70 ± 4,77 (p < 0,001). Cardiopatía hipertensiva: 28,1% vs 16,3% (p = 0,024). Hipertrofia ventricular izquierda: 27,9% vs 12,3% (p = 0,034). Miocardiopatía dilatada: 4,7% vs 1% (p = 0,039). Insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl): 17,2% vs 13,9% (p = 0,485). AVC isquémico: 6,5% vs 8,4% (p = 0,811).

Conclusiones: 1) La hipertrofia ventricular izquierda y la miocardiopatía dilatada tienen mayor prevalencia en los pacientes SAOS. 2) Las mujeres con SAOS tienen mayor prevalencia de HVI respecto los hombres con SAOS. 3) El SAOS es más frecuente en el sexo masculino. 4) La DM tipo 2 es más prevalente en esta población. 5) Los pacientes SAOS(+) presentan mayor IMC. 6) El 51,6% de los pacientes con SAOS presentan la triada clínica de somnolencia diurna, ronquido y apnea.

ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA ARTERIOSCLEROSIS Y SU POSIBLE RELACIÓN CON UNA MAYOR RIGIDEZ ARTERIAL EN PACIENTES HIPERTENSOS

Bonet J*, Homs M*, Pastor M.*C**, Navarro M*, Agraz I*, Ara J*, Romero R*
*Nefrología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. **Bioquímica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Objetivo: Se han implicado a numerosos parámetros biológicos en la aceleración del envejecimiento vascular, favoreciendo estos la arteriosclerosis. Planteamos estudiar en pacientes hipertensos estables, si hay alguna relación entre parámetros de rigidez vascular y marcadores biológicos relacionados con la arteriosclerosis.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio 92 pacientes (48 hombres y 44 mujeres), edad 60,5 (11,3), índice de masa corporal (IMC) 28,5 (4,2), presión arterial media (PAM) 107,7 (9,7), frecuencia cardíaca (FC) 73,6 (12,5). Los parámetros estudiados de rigidez arterial (RA) fueron: velocidad de la onda del pulso (VOP) sistema Complior, análisis de la onda del pulso (AOP) sistema Sphigmocor que incluía: Índice de Aumento (IA), presión pulso aórtico (PPao), presión sistó-diastólica aórtica (PASao, PADao). Parámetros biológicos estudiados: Velocidad de sedimentación globular (VSG), leucocitos, fibrinógeno, creatinina, aclaramiento de creatinina (ClCr), proteinuria, colesterol y sus fracciones, triglicéridos, glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1), homocisteína y proteína C reactiva ultrasensible. Los análisis estadísticos fueron la correlación Spearman y la regresión múltiple, se consideró significativo p < 0,05.

Resultados: La VOP se correlacionó de forma significativa con homocisteína, HbA1, proteinuria, fibrinógeno y ClCr.
VOP - Homocisteína r = 0,428 p < 0,01; VOP - HbA1 r = 0,451 p < 0,01
VOP - Proteinuria r = 0,411 p < 0,01; VOP - Fibrinógeno r = 0,330 p < 0,01
VOP - ClCr r = -0,251 p > 0,05.

Los parámetros de (AOP) mostraron las siguientes correlaciones estadísticamente significativas: PPao - HbA1 r = 0,452 p < 0,01, PPao - VSG r = 0,387 p < 0,01 ; IA - Fibrinógeno r = 0,300 p < 0,01.

Leucocitos, creatinina, colesterol, sus fracciones, triglicéridos y proteína C reactiva ultrasensible no fueron significativos.

Conclusiones: El mejor parámetro de rigidez arterial relacionado con parámetros biológicos favorecedores de la arteriosclerosis ha sido la VOP, pero también hemos hallado correlaciones con IA y PPao y las mejores correlaciones con parámetros biológicos han sido: homocisteína, HbA1, proteinuria, fibrinógeno y ClCr.

CATERIZACIÓN DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES. ¿QUÉ PUEDE APORTAR AL DIAGNÓSTICO DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO?

Agraz I*, Bonet J*, Granada M**, Muchart J***, Michavila J*, Ara J*, Romero R*
*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. **Servicio de Laboratorio. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. ***Servicio de Angiorradiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

Introducción: El hiperaldosteronismo primario (HP) es una de las causas de HTA severa que tiene buenas alternativas terapéuticas y que en ocasiones incluyen la cirugía. El diagnóstico definitivo precisa ajustarse entre adenoma de la glándula suprarrenal (AS) y entre hiperplasia (HS).

Objetivos: 1- Identificar entre los pacientes con HTA 2ª a HP, aquellos que son producidos por un AS vs por HS después de la ceterización de las venas suprarrenales y valorar la posible lateralización. 2- Valorar la actitud terapéutica en cada caso.

Material y métodos: Se han estudiado 10 pacientes (7 hombres y 3 mujeres) de edad media 53,9 años (36-60 a) etiquetados de HP, CARP > 30 durante un periodo de un año. Se ha realizado TAC y la ceterización de las venas suprarrenales para determinar la lateralización hormonal haciendo servir los criterios de Magill: Aldosterona (ald) normalizada (cociente ald/cortisol) en vena dominante 4 veces superior a la no dominante y Ald normalizada en la vena no dominante igual o inferior que en la vena en caso de adenoma; y Harper: Ald en vena adrenal afectada > 2,2 veces que en la no afectada y Ald en vena adrenal no afectada 1,7 veces inferior que en la vena para considerar adenoma. Se ha de intentar ajustar al máximo el diagnóstico y se ha individualizado el tratamiento, según el resultado, en farmacológico o quirúrgico. La Ald se determinó en ng/dl y el Cortisol (Cor) en mcg/dl.

Resultados:

Ald/Cor Dcha.	Ald/Cor Izdo.	TAC	Diagnóstico	Tto.
0,7	6,1	Nódulo izdo.	Adenoma izdo.	CIR
15,8	0,5	Nódulo dcho.	Adenoma dcho.	CIR
1,8	4,3	Nódulo izdo.	Adenoma izdo.	CIR
0,6	5,9	Nódulo dcho.	Adenoma izdo.	PDTE**
0,4	1,4	Nódulo izdo.	Adenoma izdo.	PDTE**
0,6	0,4	Normal	Hiperplasia	ALD*
0,2	2,2	Hiperplasia	Hiperplasia	ALD*
3,6	2,9	Normal	Hiperplasia	ALD*
1,3	0,4	Hiperplasia	Hiperplasia	ALD*
3,6	1,4	Hiperplasia	Hiperplasia	ALD*

* ALD: aldactone **pdte cirugía.

Conclusiones: 1- La ceterización de las venas suprarrenales y la cava no ha presentado ninguna complicación. 2- La lateralización hormonal ha ayudado al diagnóstico definitivo de cara a la decisión quirúrgica como tratamiento de elección sobre todo en aquellos casos con TAC normal o con signos de hiperplasia o bien con imágenes no concluyentes. 3- En nuestra serie, 5 de los 10 pacientes etiquetados de HTA 2ª a HA son portadores de AS. En 3 de ellos se ha realizado suprenalectomía laparoscópica sin complicaciones. Los casos de HS se han tratado con medicación oral que incluye el tratamiento con Aldactone con buena respuesta.

PAPEL DE LA MATRIZ EXTRACELULAR (MEC) EN LA REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) ENDOTELIAL

Herranz-Sánchez B, Griera M, Chamorro-Jorganes A, Martín-Garrido A, Rodríguez-Puyol M, Saura M
Departamento de Fisiología. Universidad de Alcalá.

La remodelación de la MEC con la acumulación de proteínas anormales como colágeno I (Col. I), es una característica común de muchas enfermedades cardiovasculares y renales. En ellas también existe disfunción endotelial, caracterizada por un déficit de NO. Los cambios en la MEC van a producir un conjunto de señales que se transmiten a las células endoteliales a través de la interacción con integrinas. Para determinar si la MEC en remodelación puede influir sobre la síntesis de NO a través de un mecanismo dependiente de integrinas se utilizaron células endoteliales de aorta bovina (BAEC) sembradas sobre matrices de Col. I o Col. IV (componente normal de la membrana basal) durante 48 h y estimuladas con activadores de la eNOS, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, 50 ng/ml) e Ionóforo de calcio (A23187, 10⁻⁵ M). Se valoró el grado de activación de la eNOS mediante la fosforilación de la Ser 1.173 por Western blot y la producción de nitritos por fluorimetría. En BAEC crecidas sobre Col. I la eNOS no aumentaba su fosforilación ni la producción de nitritos en respuesta a estímulos, comparado con la estimulación que se produce en Col. IV. En estas condiciones no hubo cambios en la expresión de basal de la eNOS determinado por Western y Northern blot. Para determinar la participación de las principales integrinas implicadas en la adhesión a colágenos (alfa1 beta1 y alfa2 beta1) se usaron anticuerpos bloqueantes. El anti-alfa1 produjo un aumento en la fosforilación de eNOS en Col. I revertiendo la inhibición observada en esta matriz. El anti-alfa2 inhibió la fosforilación de eNOS en respuesta a estímulos en BAEC crecidas sobre Col. IV, reproduciendo los efectos del Col. I. El anticuerpo activador de la subunidad beta1 usado sobre las BAEC crecidas sobre gelatina inhibió la fosforilación de eNOS ante los estímulos utilizados. La unión de las integrinas a la MEC dispara señales intracelulares donde participan diferentes quinasas como la quinasa ligada a integrinas (ILK). Se transfeció con el dominante negativo de ILK (ILK-KD) para valorar la implicación de esta enzima en la actividad de la eNOS en colágenos I y IV. La transfeción con ILK-KD inhibió totalmente la fosforilación de eNOS y síntesis de NO provocado por calcio en ambas matrices. Nuestros resultados pueden ayudar a comprender los mecanismos que regulan la disfunción endotelial presente en las enfermedades vasculares y renales.

Palabras clave: Integrinas, colágeno y óxido nítrico.

PROTECCIÓN ENDOTELIAL POR INHIBICIÓN DE LA RUTA JAK/STAT EN CE EN MONOCAPIA Y EN SUSPENSIÓN

Neria, F*, Caramelo C*, Peinado H**, González-Pacheco FR*, Deudero JJP*, De Solís AJ*, Cano A**, Castilla MA*
 *Nefrología e Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz-Ute. **Bioquímica. UAM. Instituto de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols». CSIC-UAM.

Introducción: El incremento de la supervivencia de células endoteliales (CE) es un objetivo terapéutico de importancia creciente en Nefrología. Este objetivo abarca no solo a las CE fijas en monocapa, sino también a las CE circulantes, como posibles recursos de reendotelización. Se acaba de describir la implicación de la ruta JAK/STAT en la protección de células de músculo liso vascular y astrocitos, pero no se dispone de información sobre efectos similares en CE. El propósito de este estudio fue examinar el efecto de la inhibición de la ruta JAK/STAT en la protección en CE e identificar los posibles mecanismos.

Materiales y métodos: Células endoteliales (CE) en cultivo primario y confluentes, tratadas (24 h), con y sin suero fetal (SF). Tratamiento con el inhibidor específico de la ruta JAK/STAT, AG490. Posteriormente, cultivo en suspensión, en placas pretratadas con Poly-HEMA, no adhesivas. Se utilizó un medio de cultivo suplementado con 1% de SF. Se emplearon: citometría de flujo para analizar la muerte celular, Western blot para cuantificación de proteínas, inmunofluorescencia confocal para localización de proteínas, transfección TopFlash/FopFlash conteniendo los sitios de unión Lef1/Tcf de unión a β -catenina, para ver su actividad transcripcional.

Resultados: La inhibición de la ruta JAK2/STAT, con el inhibidor específico AG490 induce una fuerte protección de las CE frente a la privación de suero (Muerte celular: CE tratadas con AG490, 50 μ mol/L: 50,19 \pm 2,3%* frente al 100% del control, * $p < 0,01$), resistencia a anoikis —muerte debida a desarraigo de la célula— (muerte celular a las 8 h de cultivo en suspensión: 20% FBS: 11,15% \pm 3,5; Sin FBS: 17,8% \pm 2,6; AG490: 4,1% \pm 1,9) y daño oxidativo por H₂O₂ (Inhibición del 87,2% del efecto del H₂O₂, * $p < 0,001$). En términos de mecanismos, el tratamiento con AG490 induce diversos cambios implicados en la citoprotección: 1. Incremento y redistribución hacia el núcleo de β -catenina; 2. Aumento de la actividad transcripcional de β -catenina. 3. Incremento de PECAM/CD31. 3. Incremento de la relación Bcl-2/Bax. 4. Disminución de caspasa 3 secundaria a exposición a H₂O₂.

Conclusión: La inhibición de la ruta JAK/STAT, por el inhibidor específico AG490, protege a las CE frente a muerte celular, tanto en monocapa como en condiciones de suspensión. Este hallazgo tiene numerosas aplicaciones potenciales, incluyendo recuperación endotelial en nefritis, rechazo de trasplante e isquemia-reperusión.

Palabras clave: JAK/STAT, endotelio, citoprotección.

MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN DE VEGF SOBRE SU INDUCTOR TRANSCRIPCIONAL HIF-1: PAPEL DEL RADICAL SUPERÓXIDO Y QUINASAS DE PROTEÍNA

Deudero JJP, Caramelo C, Juan de Solís A, Castilla MA, Fernández-Sánchez R, Peñate S, González-Pacheco FR
 Laboratorio de Nefrología e Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es el principal factor angiogénico conocido. Su regulación transcripcional más importante está mediada por el factor inducible por hipoxia (HIF-1), un heterodímero compuesto por una sub-unidad inducible (HIF-1 α) y una sub-unidad constitutiva (HIF-1 β). En condiciones de normoxia, la célula ubiquitina y degrada HIF-1 α a través del proteosoma, mientras que en hipoxia este proceso se inhibe y se dispara la translocación de HIF-1 α al núcleo. Por otra parte, existen trabajos que demuestran como determinadas citocinas y factores de crecimiento son capaces de inducir HIF-1 aún en condiciones de normoxia. Siguiendo este enfoque, nuestro grupo ha descrito que el VEGF también puede actuar de este modo, induciendo reorientación positiva sobre su propio factor transcripcional. Hasta el momento, se desconocen los mecanismos de señal intracelular involucrados en este proceso.

Objetivo: Analizar los mecanismos por los que el VEGF regula HIF-1 α en condiciones de normoxia. La hipótesis de trabajo se centró en el valor de especies reactivas de oxígeno como elementos de señalización.

Material y métodos: Se estimularon células endoteliales procedentes de aortas bovinas con VEGF-A, darbepoyetina, H₂O₂, xantina oxidasa (XO) o Cl₂Co durante 6 horas y se estudiaron los niveles de síntesis de HIF-1 α mediante Western blot a partir de extractos nucleares. Se utilizaron MnTMPyP como antioxidante específico de superóxido (O₂⁻), DPI como inhibidor de flavoproteínas (NADPH oxidasa) y dicumarol, SB203580, PD98059 y wortmanina como inhibidores de JNK, p38MAPK, p42/44MAPK y PI3K/Akt respectivamente.

Resultados: El VEGF incrementa la síntesis de HIF-1 α ; éste efecto no ocurre con darbepoyetina. El O₂⁻ generado por la XO incrementa la síntesis de HIF-1 α , mientras que el H₂O₂ no tiene efectos significativos. El uso del antioxidante específico para O₂⁻ MnTMPyP, bloquea el efecto del VEGF y la XO sobre el incremento en la síntesis de HIF-1 α . Por su parte, el inhibidor de la NADPH oxidasa, DPI, bloquea el efecto del VEGF específicamente. El uso de los inhibidores específicos descritos en el apartado anterior, reveló la implicación de todas las rutas de señalización estudiadas salvo la de p42/44MAPK.

Conclusiones: 1. El aumento de la síntesis de HIF-1 α inducido por VEGF está mediado por la NADPH oxidasa. 2. El O₂⁻ generado por la NADPH oxidasa es señal suficiente y necesaria para dicho aumento. 3. La vía de señalización involucrada en el incremento de HIF-1 α utiliza JNK, p38MAPK y PI3K/Akt.

Palabras clave: HIF-1, VEGF, ROS.

EFFECTO DE LA UREMIA Y LA CONCENTRACIÓN DE BICARBONATO EN LA CALCIFICACIÓN DE LAS CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR: PAPEL DE LOS TRANSPORTADORES

De Solís AJ, González-Pacheco FR, Deudero JJP, Castilla MA, Neria F, Fernández-Sánchez R, Peñate S, Caramelo C
 Laboratorio de Nefrología e Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: La calcificación de la media arterial es un factor de riesgo cardiovascular particularmente significativo en los pacientes urémicos. Se trata de un proceso activo, con transformación osteoblástica de las células del músculo liso vascular (CMLV). Sin embargo, existen una serie de factores potencialmente relevantes que se conocen de manera insuficiente, algunos de ellos de gran importancia potencial en enfermos de diálisis.

Objetivo: Analizar el papel del suero urémico, la concentración de bicarbonato y la actividad de transportadores de membrana en un modelo de calcificación de CMLV *in vitro*.

Materiales y métodos: CMLV en cultivo primario. Inducción de calcificación con beta-glicerofosfato. Captación de Ca⁴⁵ expresión del factor transcripcional osteoblástico Cbfa-1 y fosfatasa alcalina (ALP). Suero urémico de pacientes no tratados con fármacos con posibles efectos sobre las CMLV. Suero humano control de individuos no urémicos de edad y sexo similares a los pacientes. Se interviene sobre los posibles transportadores de Ca y P mediante ácido fosfonórmico (PFA), n-etiliso-propilamilorida (EIPA) y aldosterona.

Resultados: El suero urémico indujo un incremento de la captación de Ca⁴⁵ (404 \pm 57% respecto al control). El aumento de la concentración de bicarbonato dentro del rango de los pacientes y baños de diálisis (10-40 mmol/L) favoreció la captación de Ca⁴⁵. Este proceso fue más intenso con suero urémico ($p < 0,02$). El PFA bloquea de manera solo parcial (23 \pm 5%) el incremento de captación de Ca⁴⁵ relacionado con el suero, pero el bloqueante del transportador Na⁺-H⁺, EIPA 5,10-6 M, incrementa la captación de Ca⁴⁵ 5,4 \pm 0,7 veces respecto al control ($P < 0,001$). La exposición a los sueros y especialmente el EIPA incrementó significativamente la expresión de Cbfa-1 y ALP ($p < 0,01$). Finalmente, por su posible significación en la progresión del daño vascular y sus valores normales-altos en el pool de sueros urémicos (81,6 \pm 9,1 pg/ml), se analizó el efecto de la aldosterona sobre la captación de Ca⁴⁵ por las CMLV; este estudio demostró un incremento concentración-respuesta en el rango de 0,04 a 1 microM (curva $p < 0,01$ respecto al basal).

Conclusiones:

- 1- El aumento del bicarbonato y pH del medio incrementan el efecto favorecedor del suero urémico sobre la captación de Ca⁴⁵ por las CMLV.
- 2- El bloqueo del transportador Na⁺-H⁺ y la exposición a aldosterona favorecen el proceso de calcificación vascular.
3. Los hallazgos referidos son de importancia potencial para el manejo ácido-base y el eje renina-angiotensina-aldosterona en pacientes urémicos con tendencia a la calcificación.

IMPLICACIÓN DE LOS CROMOSOMAS 16 Y 18 EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL MEDIANTE ESTUDIO DE LIGAMIENTO GENÉTICO EN PARES DE HERMANOS

Guzmán B*, Cormand B**, González-Núñez D*, Botey A***, Poch E***
 *Nefrología y Hormonal. Hospital Clínic. Barcelona. **Genética-Biología. Universidad de Barcelona. ***Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona.

Múltiples estudios han demostrado que la hipertensión (HTA) es una enfermedad compleja, en la que participan factores genéticos y ambientales. Se han utilizado diversos enfoques para determinar los genes causales de este trastorno. Tanto los estudios de asociación caso-control con genes candidatos como los estudios de ligamiento con pares de hermanos hipertensos han dado resultados mayoritariamente no concluyentes. El objetivo del estudio fue realizar un análisis de ligamiento con pares de hermanos hipertensos utilizando marcadores microsatélites de regiones cromosómicas seleccionadas *a priori* en base a estudios de genómica comparativa.

Material y métodos: Se estudió un total de 119 pares de hermanos pertenecientes a 59 familias con al menos dos hermanos afectados de HTA iniciada antes de los 60 años y definida como PAD ≥ 95 mmHg o tratamiento hipotensor más de 3 meses. La muestra estaba formada por 39 pares, 12 trios, 6 cuartetos y 2 quintetos de sujetos afectados. Todos los individuos estudiados son de origen caucásico. La selección de los marcadores moleculares (microsatélites) se realizó a partir de estudios de genómica comparativa de acuerdo con Stoll y cols. (*Gen Res* 2000; 10: 473). En base a estudios de ligamiento entre diversos cruces de modelos experimentales de hipertensión se definen zonas candidatas prioritarias en los cromosomas 9, 16, 17, 18, en las que se encuentran diversos genes candidatos. El número de microsatélites analizados fue de 32. El genotipado se realizó mediante análisis de fragmentos con ABI Prism[®] 310 Genetic Analyser y el sistema GENOTYPYER[™]. El análisis estadístico consistió en análisis de ligamiento APM (affected pedigree member) computando la LOD score y la proporción MLS (maximum likelihood sharing) utilizando para ello el paquete GENEHUNTER 2.1.

Resultados: No se encontró ligamiento entre los cromosomas 9 y 17 e HTA. Por el contrario, se observó ligamiento del cromosoma 18 con HTA para D18S474 (LOD score 3.2, $p < 0,00011$). Asimismo, se halló ligamiento entre el cromosoma 16 e HTA en D16S494 (LOD score de 4.26, $p < 0,00006$). Al seleccionar los pares de hermanos concordantes para un IMC inferior a 26 kg/m² se mantenía la significación estadística para ambos marcadores. Como genes candidatos en estas regiones ligadas a HTA en nuestra muestra se encuentra el gen RKHD2 en el cromosoma 18 cuya función está relacionada con la ubiquitinación de proteínas. En la región del cromosoma 16 se encuentra el cotransportador Na/Cl sensible a tiazidas, implicado en la patogenia de la HTA.

FUNCIÓN RENAL ESTIMADA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Gorostidi M*, Marín R**, Prieto MA***, Riesgo A**, Fernández-Vega**, Tranche S****, González MB****, Álvarez-Cosmea A*****
 *Sección de Nefrología. Hospital San Agustín. Avilés. **Unidad de Hipertensión. Hospital Central de Asturias. ***Centro de Salud de Vallobín. Oviedo. ****Centro de Salud El Cristo. Oviedo. *****En representación del Grupo Oviedo Hipertensión. Centro de Salud de Ventanielles. Oviedo. Asturias.

Justificación: En estudios poblacionales y en ensayos de intervención cardiovascular se ha descrito una relación continua e inversa entre la función renal estimada por fórmulas y el riesgo cardiovascular.

Objetivo: Evaluar el riesgo cardiovascular relacionado con distintos grados de función renal estimada en pacientes con HTA esencial.

Métodos: Estudio descriptivo y transversal realizado en Atención Primaria. Trece investigadores de 7 centros de Asturias realizaron una encuesta asistencial en la que se registraron 56 variables de cada paciente. La función renal se evaluó mediante la estimación del filtrado glomerular (FG) por la fórmula del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y el aclaramiento de creatinina estimado (CCr) por fórmula de Cockcroft-Gault. Se dividió la muestra en 4 grupos según el grado de función renal: igual o > 75, 60 a 74,9, 45 a 59,9 y < 45 ml/min/1,73 m².

Resultados: La muestra fue de 2.517 casos con 69,1 años de edad media. Las prevalencias de cada uno de los grupos de función renal fueron según el FG 23,6%, 39,5%, 29% y 7,8% y según el CCr 29,6%, 28,1%, 27,5% y 14,8%. En ambos casos se observó una relación inversa entre la edad y función renal (p < 0,0001) y mayor prevalencia de sexo femenino a medida que empeoraba la función renal (p < 0,0001). Tanto para el FG como para el CCr se observó que según disminuía la función renal la PA sistólica era más elevada y la PA diastólica más baja (p < 0,0001). El grado de control de la HTA fue peor a medida que empeoraba la función renal (p = 0,002 según FG y p < 0,0001 según CCr) aunque el número de fármacos antihipertensivos utilizados fue en aumento (p < 0,0001 según FG y p = 0,016 según CCr). Las prevalencias de hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica y enfermedad cardiovascular global fueron gradualmente crecientes conforme empeoraba la función renal (p < 0,0001 para todas las variables). En el análisis multivariante el riesgo cardiovascular, medido por la prevalencia de enfermedad vascular global, asociado a la disminución de la función renal fue independiente de otras variables (exponencial beta 0,341 IC 95% 0,201-0,579 para FG y 0,292 IC 95% 0,144-0,590 para CCr).

Conclusiones: En pacientes con HTA esencial se observó una relación continua, inversa y gradual entre la función renal estimada por una fórmula y el riesgo cardiovascular. Este hecho se verificó con igual intensidad para la función renal estimada como FG o CCr. El FG o el CCr estimados pueden constituir un reflejo del status vascular del paciente hipertenso.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y RIESGO RENAL. ANÁLISIS DE UNA MUESTRA DE 2.517 PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEGUIDOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Gorostidi M*, Prieto MA**, Marín R***, Riesgo A***, Fernández-Vega F***, Tranche S****, Herrero P****, Vázquez J*****
 *Sección de Nefrología. Hospital San Agustín. Avilés. **Centro de Salud de Vallobín. Oviedo. ***Unidad de Hipertensión. Hospital Central de Asturias. ****Centro de Salud El Cristo. Oviedo. *****En representación del Grupo Oviedo Hipertensión. Unidad de Hipertensión. Hospital Central de Asturias.

Justificación: Se ha descrito una relación entre el riesgo cardiovascular, la enfermedad cardiovascular establecida y la función renal de tal forma que cuanto mayor sea el riesgo de una determinada población o cohorte la prevalencia de enfermedad renal es más elevada.

Objetivos: Comparar la función renal y la prevalencia de insuficiencia renal en una muestra de pacientes con HTA seguidos en Atención Primaria con o sin enfermedad cardiovascular.

Métodos: Estudio descriptivo y transversal realizado en Atención Primaria en 2003. Trece investigadores de 7 centros de Asturias realizaron una encuesta asistencial en la que se registraron 56 variables de cada paciente con HTA esencial tratada (n = 2.517). La función renal se evaluó mediante la estimación del filtrado glomerular (FG) por la fórmula del estudio MDRD. Se consideraron los siguientes estadios: I para FG igual o > 90, II para FG entre 60 y 89, III para FG entre 30 y 59 y IV para FG < 30 ml/min/1,73 m². La insuficiencia renal se definió como un FG < 60 ml/min/1,73 m².

Resultados: Seiscientos casos (24,5%) presentaron enfermedad cardiovascular. Los pacientes con enfermedad cardiovascular, con respecto a los casos sin enfermedad, fueron mayores (74,3 ± 9,9 vs 67,4 ± 12,0 años, p < 0,0001) y presentaron una PA sistólica similar (138,7 ± 16,3 vs 139,3 ± 15,9 mmHg, p = 0,4) y una PA diastólica más baja (77,3 ± 9,8 vs 80,8 ± 9,1 mmHg, p < 0,0001). El grado de control de PA < 140/90 mmHg fue similar (48,6 vs 49,3%, p = 0,78) aunque el número de fármacos antihipertensivos utilizados fue más elevado en los casos con enfermedad cardiovascular (1,76 vs 1,37, p < 0,0001). La función renal en los casos sin enfermedad vascular se distribuyó en estadio I 6,6%, estadio II 61,6%, estadio III 31,1% y estadio IV 0,6%. Esta distribución en casos con enfermedad cardiovascular fue estadio I 3,6%, estadio II 48,0%, estadio III 47,3% y estadio IV 1,1%. La prevalencia de insuficiencia renal fue más elevada en pacientes con enfermedad cardiovascular que en casos sin enfermedad asociada (48,4% vs 31,7%, OR 1,98 IC 95% 1,64-2,40, p < 0,0001). El riesgo de insuficiencia renal asociado a la enfermedad cardiovascular fue independiente del ocasionado por la edad (exponencial beta 1,329 IC 95% 1,080-1,635).

Conclusiones: Los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular presentaron un perfil de función renal más desfavorable que los casos sin enfermedad vascular. La prevalencia de insuficiencia renal fue más elevada en pacientes con enfermedad cardiovascular. Uno de cada 2 hipertensos con enfermedad vascular puede tener insuficiencia renal.

UTILIZACIÓN DE AGENTES PROTECTORES DE ENFERMEDAD VASCULAR EN PACIENTES HIPERTENSOS CON Y SIN INSUFICIENCIA RENAL. ESTUDIO FRESHA

Fernández-Vega F*, Marín Iranzo R*, Herrero Puente P*, Vázquez Álvarez J*, Prieto Díaz MA**, Díaz Ojea B*, Gorostidi Pérez M***
 *Unidad de Hipertensión. Sección de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. **Centro de Salud de Vallobín-Concinos. Oviedo. ***Nefrología. Hospital San Agustín de Avilés.

El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico: en representación de los investigadores del estudio FRESHA.

Introducción: La hipertensión arterial esencial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Es probable que la insuficiencia renal (IR) asociada a HTA deba ser considerada como un objetivo de prevención secundaria. Ciertas familias farmacológicas han demostrado beneficios en la prevención y el tratamiento de otras enfermedades vasculares asociadas a este factor de riesgo.

Objetivo: Determinar la correlación entre la presencia de insuficiencia renal y la utilización de medicación con reconocido efecto de protección cardiovascular. También, verificar la relación entre el uso de medicación potencialmente nefrotóxica (AINES) y la función renal.

Sujetos y métodos: Estudio multicéntrico, observacional y transversal realizado en 50 centros de Atención Primaria de España entre junio y noviembre de 2004. Cada médico participante (N = 80) incluyó de modo consecutivo 30 pacientes con HTA esencial que llegaron a su consulta durante dos semanas. Este es un estudio preliminar que incluye el 50% de la muestra global recogida. En cada caso se determinaron datos demográficos, factores de riesgo y antecedentes de enfermedad cardiovascular, función renal por fórmula de Cockcroft-Gault, perfil lipídico y tratamiento. Se definió la IRC como un valor de filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² por la fórmula de Cockcroft-Gault [140-edad x peso/72 x Cr plasmática (x 0,85 en mujeres)] corregido por superficie corporal [SC (m²) = 0,20247 x Altura (m)^{0,725} x Peso (kg)^{0,425}]. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 12.0.

Resultados: Se recogió información válida de 1.291 pacientes con una media de edad de 65,06 ± 11 años, de los que 679 (53,2%) eran mujeres. Tenían un FG < 60 387 (33,5%). La distribución de los distintos fármacos en función del FG está en la tabla.

	FG < 60	FG ≥ 60	p. OR (IC 95%)
Número de fármacos	1,55 ± 0,764	1,55 ± 0,760	0,98
IECAs	119 (30,7%)	267 (34,7%)	0,17; 1,19 (0,92-1,56)
ARA-II	105 (27,1%)	223 (29%)	0,51; 1,09 (0,83-1,44)
IECA y/o ARA-II	223 (57,6%)	482 (62,7%)	0,096; 1,23 (0,96-1,58)
β-Bloqueante	48 (12,4%)	128 (16,6%)	0,058; 1,41 (0,98-2,01)
Estatinas	157 (40,6%)	39 (4,1%)	0,25; 1,15 (0,90-1,48)
Antiagregantes	96 (24,8%)	175 (22,8%)	0,44; 0,89 (0,67-1,18)
Anticoagulantes	35 (9%)	36 (4,7%)	0,004; 0,49 (0,30-0,80)
AINES	30 (7,8%)	69 (9%)	0,48; 1,17 (0,75-1,83)

Conclusiones: Existe una paradójica tendencia a la menor utilización del bloqueantes del sistema renina-angiotensina y de betabloqueantes en pacientes con HTA esencial e insuficiencia renal.

MICROALBUMINURIA Y DIABETES DE NOVO: ¿APORTAN SUFICIENTE PROTECCIÓN LAS RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES EN HIPERTENSOS ESENCIALES CON SÍNDROME METABÓLICO?

Segura J, Campo C, Roldán C, García-Donaire JA, Hernández A, Fernández L, Guerrero L, Ruilope LM
 Nefrología. Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital 12 de Octubre.

Nuestro objetivo fue analizar la influencia del síndrome metabólico (SM) en la evolución de pacientes con hipertensión arterial esencial no complicada, siguiendo la práctica clínica habitual y compartiendo los mismos objetivos de control. Se analizó la evolución de diversos factores de riesgo y de lesión orgánica (microalbuminuria) en pacientes hipertensos esenciales, excluyendo los que presentaban diabetes mellitus o antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se incluyeron 549 pacientes (edad media 54,5 ± 13,5 años), con un seguimiento medio de 3,8 ± 1,2 años. Al inicio, 231 (42,1%) presentaban SM, y presentaban valores significativamente más elevados de presión arterial, glucemia en ayunas, colesterol plasmático total y LDL-colesterol, y triglicéridos, y más bajos de HDL-colesterol, en comparación con los sujetos sin SM. La prevalencia de microalbuminuria (MA) (albuminuria > 20 mg/24 h) fue mayor en los pacientes con SM que en los que no presentaban SM (43,2% frente a 28,8%, p < 0,05). El porcentaje de pacientes con control estricto de la presión arterial (< 140/90 mmHg) al inicio fue menor en pacientes con SM (20,3% frente a 27,4%, p < 0,05), a pesar de recibir más fármacos antihipertensivos (2,1 frente a 1,8, p < 0,05). Al final del seguimiento, se igualó el porcentaje de pacientes con control estricto en ambos grupos. El perfil lipídico mejoró en el grupo de pacientes con SM, y los niveles de LDL-colesterol alcanzaron cifras similares en ambos grupos, como consecuencia de una mayor prescripción de estatinas en los pacientes con SM. Al final del estudio, 18 pacientes con SM desarrollaron diabetes frente a 7 pacientes sin SM (7,8% frente a 2,2%, p < 0,001). Ambos grupos de pacientes presentaron reducciones significativas de la MA, si bien la prevalencia de MA positiva entre pacientes con y sin SM mantenía diferencias significativas (24,5% frente a 10,1%, respectivamente, p < 0,01). La prescripción de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina fue similar en ambos grupos. En el análisis multivariable, el SM fue el único factor asociado a la presencia de MA positiva.

En conclusión, en la práctica clínica habitual tanto los pacientes hipertensos con SM como aquellos sin SM alcanzan un similar control de presión arterial y de perfil lipídico. Sin embargo, el riesgo cardiovascular global de los pacientes con SM podría estar aumentado, como sugieren una incidencia 3 veces superior de aparición de diabetes y una prevalencia de MA positiva 2 veces superior a las que presentan los pacientes sin SM. Por tanto, debería valorarse la conveniencia de establecer objetivos terapéuticos más exigentes en pacientes hipertensos con SM.

30

LA CREATININA PLASMÁTICA INFRAESTIMA EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

Hernández A, García-Donaire JA, Campo C, Roldán C, Segura J, Fernández L, Guerrero L, Ruilope LM
Nefrología. Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital 12 de Octubre.

Las directrices Europeas para el manejo de la Hipertensión arterial reconocieron en 2003 la elevación ligera de creatinina (1,2-1,4 mg/dl en mujeres; 1,3-1,5 mg/dl en hombres) como lesión de órgano diana (LOD) y elevaciones mayores como condición clínica asociada (CCA). Sin embargo, la valoración de la función renal mediante los niveles de creatinina plasmática puede infraestimar la presencia de una reducción del filtrado glomerular. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto de la corrección de la creatinina plasmática o el uso de aclaramiento de creatinina, tanto en la prevalencia de distintos grados de insuficiencia renal (IR) como en la presencia de LOD precoz.

Se diseñó un estudio transversal prospectivo en 208 pacientes hipertensos esenciales sin CCA (47,1% mujeres, edad $58,2 \pm 12$ años) consecutivamente atendidos en nuestra unidad, a los que se les realizó una evaluación completa, incluyendo ecocardiograma, velocidad de onda de pulso (VOP) y monitorización ambulatoria de presión.

Los 191 pacientes (92%) que presentaron creatinina normal, fueron clasificados según el filtrado glomerular (FG) (normales, con IR ligera [FG entre 60-90 ml/min] o con IR moderada [FG < 60 ml/min]) utilizando el aclaramiento de creatinina ajustado para 1,73 m² de superficie corporal, y la estimación del FG según las fórmulas del estudio MDRD y de Cockcroft-Gault, resultando con FG normal sólo un 51,9%, 33,5% y 29,6% de los pacientes, respectivamente.

Cuando se compararon, los marcadores precoces de LOD, en pacientes con FG normal con Cockcroft frente a FG alterado, se encontraron diferencias significativas en la distensibilidad arterial (VOP $15,1 \pm 4,3$ m/seg vs $17,1 \pm 6,3$ m/seg, respectivamente; $P < 0,05$) y en la función diastólica (Cociente E/A $1,03 \pm 0,40$ vs $0,88 \pm 0,39$; $P < 0,05$). La misma comparación para aclaramiento de creatinina ajustado y fórmula MDRD, mostraron tendencias similares, aunque sin alcanzar significación. El resto de parámetros clínicos analizados no mostraron diferencias significativas en las comparaciones descritas, salvo la glucemia y la edad que fueron mayores siempre en el grupo con FG alterado.

Solo el 8% de la muestra estudiada presentó creatinina elevada. Sin embargo, más de la mitad de pacientes con creatinina dentro del rango considerado normal pueden tener un filtrado glomerular disminuido, situación que se asocia con marcadores precoces de LOD. Por tanto, la corrección de la creatinina sérica mediante fórmulas de estimación del FG y la definición de umbrales de riesgo para el FG disminuido serán necesarios para potenciar el papel de la creatinina sérica como marcador pronóstico en la hipertensión arterial.

VALOR PRONÓSTICO DE LA CREATININA PLASMÁTICA NORMAL CORREGIDA MEDIANTE LA FÓRMULA DE COCKROFT PARA EVENTOS RENALES EN PACIENTES HIPERTENSOS

García-Donaire JA*, Hernández A*, Vigil L**, Campo C*, Segura J*, Guerrero L*, Fernández L*, Ruilope LM*
**Nefrología. Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital 12 de Octubre. **Medicina Interna. Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital de Móstoles.*

Una elevación ligera de creatinina plasmática (1,2-1,4 mg/dl en mujeres; 1,3-1,5 mg/dl en hombres) se asocia con un peor pronóstico renal y cardiovascular (CV). Además, en presencia de creatinina normal puede existir un filtrado glomerular disminuido.

Nuestro objetivo fue evaluar el impacto de las fórmulas de corrección de la creatinina plasmática, en el valor pronóstico cardiovascular y renal de pacientes hipertensos esenciales. Se diseñó un estudio de cohorte histórica, incluyendo a 681 pacientes (edad $60,6 \pm 12$ años) con función renal normal al inicio y un seguimiento medio de 15 ± 5 años, periodo en el que se registraron 120 eventos renales (17,6%) (filtrado < 60 ml/min confirmado) y 108 eventos cardiovasculares (15,9%).

En el análisis de supervivencia, la presencia de una creatinina con elevación ligera se asociaba a una mayor incidencia de eventos renales (HR: 2,5 IC95% 1,5-4,1; $P > 0,0001$), y de eventos cardiovasculares (HR 1,8; IC95% 1,1-3,067; $P < 0,05$), que resultó independiente de otras variables en la regresión de Cox. Los 494 pacientes (72,5%) con creatinina normal fueron reclasificados según el filtrado glomerular (FG) con los criterios de la NKF (normales, con IR ligera $FG < 90$ ml/min o con IR moderada $FG < 60$ ml/min), utilizando el aclaramiento de creatinina (ACr) ajustado para superficie corporal, y las fórmulas del estudio MDRD y de Cockcroft-Gault, resultando con FG normal sólo un 30,1% para AcR, un 24,7% para Cockcroft y 16,9% para MDRD. En el análisis de supervivencia, la creatinina sérica no se asociaba al pronóstico renal ni CV. Sin embargo, la fórmula de Cockcroft permitió demostrar mayor incidencia de eventos renales para IR moderada (HR: 5,5; IC 95% 2,5-12,3; $P < 0,0001$), y también para IR moderada medida por AcR (HR: 2,3; IC 95% 1,1-5,1; $F < 0,05$), aunque no hubo asociación significativa con eventos CV.

En conclusión, tras un seguimiento de 15 años de una cohorte de pacientes hipertensos con función normal, se observó una incidencia de eventos renales de casi el 18%, y del 16% de eventos CV, siendo la creatinina sérica el principal factor pronóstico. Incluso en pacientes con valores de creatinina en rango normal, el AcR o la fórmula de Cockcroft, permite detectar a pacientes con FG disminuido, con mayor incidencia de eventos renales durante el seguimiento. Por tanto, la corrección de la creatinina sérica mediante la fórmula de Cockcroft puede mejorar el valor pronóstico de la creatinina sérica, al menos como marcador de eventos renales en la hipertensión arterial.

31

32

MARCADORES INFLAMATORIOS E HIPERTENSIÓN VASCULORRENAL

Nieto J*, Alcaide MP*, Carreño A*, Anaya S*, Caparrós G*, Vozmediano MC*, Rivera F*, Oteros R**
**Nefrología. Hospital de Alarcos. **Radiología Intervencionista. Hospital de Alarcos.*

Introducción: Entre los factores de riesgo vascular se encuentran marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno (F). Es un hecho conocido la asociación de ambos con la cardiopatía isquémica.

También se han asociado a otras entidades cardiovasculares como la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia cardíaca o la muerte súbita. Nuestro objetivo es evaluar si existe asociación entre la hipertensión vasculorrenal (HTVR) y los marcadores de inflamación PCR y F.

Material y método: Con un diseño transversal se estudiaron 133 pacientes (64 m y 69 h) hipertensos con al menos dos criterios de sospecha de HTVR de los clásicamente reconocidos. A todos se les realizó una arteriografía renal selectiva diagnóstica que permitió dividir a los pacientes en dos grupos según el punto de corte en el grado de estenosis de arteria renal (EAR): Grupo I = EAR > 30% (radiológicamente significativo) y Grupo II = EAR > 50% (clínicamente significativo).

Previo a la arteriografía se determinaron PCR y F en dos muestras de días diferentes hallando la media de cada par y se compararon los valores de ambas para cada grupo, utilizando como Grupo control el de los pacientes que no presentaron EAR en la arteriografía. Se determinaron puntos de corte para evaluar significación clínica PCR = 0,4 mg/dl y F = 450 mg/dl. Asimismo se estudiaron otras variables clínicas (edad, sexo, tabaquismo, enfermedad oclusiva periférica, cardiopatía isquémica y diabetes) para detectar posibles interacciones.

Resultados: De los 133 pacientes 64 (48%) fueron clasificados dentro del Grupo I y 39 (29%) dentro del Grupo II. En el Grupo I se obtuvieron valores significativamente más altos que en el Grupo control tanto para la PCR ($1,18 \pm 0,8$ mg/dl vs $0,35 \pm 0,3$ mg/dl; $p < 0,001$) como para el F (535 ± 164 mg/dl vs 349 ± 85 mg/dl; $p < 0,001$). Lo mismo ocurrió con el Grupo II PCR = $1,41 \pm 0,9$ vs $0,35 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) y F = 567 ± 179 vs 349 ± 85 ($p < 0,001$) respectivamente. Con los puntos de corte descritos se establecieron asociaciones entre la HTVR y la PCR o el F, que para el Grupo I permitieron clasificar adecuadamente al 82% de los pacientes para PCR (OR = 11,5; $p = 0,001$) y F (OR = 10,1; $p = 0,001$), permaneciendo esta asociación significativa cuando se ajustó por las variables descritas previamente. De la misma manera en el Grupo II también se obtuvo asociación significativa para PCR (OR = 7,9; $p = 0,015$) y F (OR = 7,2; $p = 0,005$), sin que de nuevo el resto de variables interaccionara.

Conclusiones: La hipertensión vasculorrenal se asocia a marcadores inflamatorios de riesgo vascular como la proteína C reactiva y el fibrinógeno. La asociación aparece de forma temprana, quizá como expresión de arteriosclerosis. Esta asociación parece independiente de otros factores de riesgo vascular clásicos.