

512 PAPEL DE LA VÍA PI3K/AKT EN LA REGULACIÓN DEL FÓSFORO, FGF23 Y KLOTHO.

A. PÉREZ¹, M. CRÉSPOL-MASIP¹, A. GARCÍA¹, N. DOLADÉ¹, S. RAYEGO¹, JM. VALDIVIELSO¹
¹VASCULAR AND RENAL TRANSLATIONAL RESEARCH GROUP. INSTITUT DE RECERCA BIOMÈDICA DE LLEIDA (LLEIDA)

La Enfermedad Renal Crónica está asociada a alteraciones en el metabolismo mineral que pueden provocar un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Entre estas alteraciones perjudiciales destacan el aumento de los niveles de fósforo y del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), así como una disminución de Klotho. Varios estudios han descrito la implicación de la vía de señalización PI3K/Akt en la regulación de la excreción de fosforo mediada por FGF23 en el riñón. PTEN es el principal elemento regulador de esta vía.

Nuestro objetivo es determinar la participación de la vía PI3K/Akt en la regulación de los niveles de fósforo y FGF23 tanto in vivo como in vitro.

Como modelo in vivo se ha utilizado un modelo de ratón PTEN-KO inducible en el que se han analizado los niveles de fósforo, calcio y FGF23, así como FGFR1 y Klotho en riñón y hueso, además de algunos marcadores pro-inflamatorios. Los mismos receptores se han analizado in vitro en células tubulares renales (HK-2) con eliminación de la expresión de PTEN.

Los ratones PTEN-KO presentan un aumento significativo en los niveles de fósforo en sangre (CNT 8.05±0.22mg/dl, PTEN-KO 9.9±0.36mg/dl), y en orina (CNT 0.32±0.1mg/día, PTEN-KO 1.05±0.2mg/día). Respecto a los niveles de calcio se encuentran aumentados en sangre (CNT 9.17±0.11mg/dl, PTEN-KO 9.9±0.12mg/dl) y disminuidos en orina (CNT 0.22±0.05mg/día, PTEN-KO 0.08±0.01mg/día). Los niveles de FGF23 está elevados (CNT 118.3±14.67pg/ml, PTEN-KO 215.8±36.89pg/ml). La función renal, estimada por BUN y Urea plasmática, no está alterada.

La eliminación de PTEN en ratones conlleva una reducción de 50% en la expresión del FGFR1 en riñón (CNT 0.8±0.09, PTEN-KO 0.44±0.03) y una bajada del 70% en el hueso (CNT 0.92±0.12, PTEN-KO 0.36±0.2). La expresión de Klotho disminuye un 40% en el riñón (CNT 1.95 ± 0.13, PTEN-KO 1.24 ± 0.13). En células HK-2 con eliminación de PTEN también se ha observado una bajada del 80% de FGFR1 (CNT 1 ± 0.07, PTEN-KO 0.2 ± 0.02) y del 84% en Klotho (CNT 60.01±16.06, PTEN-KO 11.58±3.254). Por otra parte, en riñones de ratones PTEN-KO se han visto incrementos de alrededor del 50% de factores proinflamatorios como IL-6 (CNT 1.34±0.29, PTEN-KO 3.9± 1.7) o ICAM-1 (CNT 0.95±0.02, PTEN-KO 1.59±0.22).

La falta de PTEN en los ratones y células HK-2 provoca una desregulación del metabolismo mineral. Los resultados apuntan a un papel clave de PTEN en la regulación de los niveles de fósforo, FGF23 y Klotho.

513 EN ESTADIOS TEMPRANOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EL EXCESO DE FGF23 INCREMENTA EL REMODELADO ÓSEO Y RETRASLA LA MADURACIÓN DE OSTEÓBLASTOS

JR. MUÑOZ-CASTAÑEDA¹, JM. DÍAZ-TOCADOS², ME. RODRIGUEZ-ORTIZ³, Y. ALMADEN⁴, R. LOPEZ-BALTANÁS⁵, C. MEMBRIVES⁶, C. CARVALHO⁷, J. FRAZAO⁸, M. RODRIGUEZ⁹

¹NEFROLOGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CORDOBA/ESPAÑA); ²IMIBIC (CÓRDOBA/ESPAÑA); ³IMIBIC. IMIBIC (CORDOBA/ESPAÑA); ⁴MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CORDOBA/ESPAÑA); ⁵NEFROLOGÍA/GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN NEFROLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS-UNIDAD DE HISTOMORFOMETRÍA ÓSEA. HOSPITAL SAO JOAO (PORTO/PORTUGAL)

Conforme la enfermedad renal crónica progresa disminuye la densidad mineral ósea lo cual se asocia con un incremento de fracturas. En estos pacientes, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) está notablemente aumentado. El FGF23 es producido por osteoblastos maduros pero no se sabe si existe un efecto directo de este sobre el hueso.

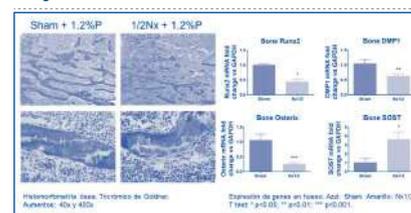
Para estudiar el efecto de FGF23 sobre el hueso se realizó un modelo experimental con ratas heminefrectomizadas y dieta elevada en fósforo (1,2%) (1/2Nx-HP) que se comparó con ratas Sham y la misma dieta. También se realizaron experimentos in vitro dirigidos a evaluar el efecto de FGF23 sobre la formación de osteocitos y osteoclastos.

Nuestros resultados muestran que las ratas heminefrectomizadas incrementaron los niveles de FGF23 sin embargo los niveles de PTH, Ca y fósforo fueron similares a los de ratas Sham. El análisis histomorfométrico de los huesos reveló que los animales con alto FGF23 (Nx1/2-HP) tuvieron una disminución del volumen óseo y un incremento del remodelado óseo. En estos mismos huesos se observó una disminución en la expresión de los genes osteogénicos Runx2, Osterix y DMP1 así como un aumento de la expresión de esclerostina que también se detectó elevada en plasma.

In vitro, la adición de altos niveles de FGF23 recombinante durante la diferenciación de células madre mesenquimales hacia osteoblastos descendió la actividad fosfatasa alcalina y la expresión de genes osteogénicos. En osteocitos maduros, la exposición a FGF23 durante 24 horas, disminuyó la expresión de Osterix, Osteocalcina, DMP1 y RANKL así como la translocación nuclear de β-catenina. Con respecto a la formación de osteoclastos, altos niveles de FGF23 potenciaron la tinción TRAP, el número de núcleos y osteoclastos y la expresión de catepsina K.

En conclusión, altos niveles de FGF23 incrementan el resorción de hueso y retrasan la maduración de osteoblastos.

Figura 1.



514 LA PTH SÉRICA ELEVADA INCREMENTA EL RIESGO RELATIVO DE MORTALIDAD EN PACIENTES DE HEMODIÁLISIS DIABÉTICOS COMPARADOS CON LOS NO DIABÉTICOS. RESULTADOS DEL ESTUDIO EUROPEO COSMOS

B. MARTÍN CARRO¹, C. ALONSO MONTES², JL. GÓRRIZ³, A. FERREIRA⁴, E. SÁNCHEZ ALVAREZ⁵, MA. SUÁREZ HEVÍAS⁶, JM. FERNÁNDEZ GÓMEZ⁷, JB. CANNATA ANDÍA⁸, JL. FERNÁNDEZ MARTÍN⁹

¹UGC METABOLISMO ÓSEO. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA). REDINREN DEL ISCIII. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. (OVIEDO). ²SERVICIO DE NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA INCLIVA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO. UNIVERSIDAD DE VALENCIA (VALENCIA). ³NEPHROLOGY DEPARTMENT. FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS. HOSPITAL CURRY CABRAL. UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA (LISBOA/PORTUGAL). ⁴SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CABUENES (GIJÓN). ⁵UGC UROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. (OVIEDO). ⁶UGC METABOLISMO ÓSEO. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA). REDINREN DEL ISCIII. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO) UNIVERSIDAD DE OVIEDO. (OVIEDO)

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

COSMOS (Current management Of Secondary hyperparathyroidism: a Multicentre Observational Study).

Los pacientes diabéticos en hemodiálisis tienen un mayor riesgo de mortalidad que los no diabéticos. El objetivo de este análisis de COSMOS es evaluar si los parámetros de metabolismo óseo y mineral (calcio-Ca, fósforo-P y hormona paratiroidea-PTH) contribuyen a dicho riesgo. COSMOS es un estudio observacional, prospectivo, de cohorte abierta, con 3 años de seguimiento que incluye 6797 pacientes de 227 centros de diálisis seleccionados aleatoriamente de 20 países Europeos. El análisis del riesgo relativo de mortalidad vs. Ca, P y PTH se realizó mediante modelos de regresión de Cox multivariantes progresivos y el empleo de "natural splines". Para analizar de qué forma la diabetes puede influenciar la asociación entre riesgo relativo de mortalidad y Ca, P y PTH se realizó un análisis de interacción. El presente análisis incluye los 6306 pacientes de los que se disponía información precisa sobre diabetes (sí/no) y seguimiento. La tasa de mortalidad fue de 13.3 muertes por cada 100 paciente-años (17.8 en diabéticos y 11.4 en no diabéticos). Al inicio del seguimiento los pacientes diabéticos eran mayores (66.7±11.7 vs. 62.8±15.3 años, p<0.001), tenían un índice mayor de masa corporal (27.3±5.6 vs. 24.5±4.5 kg/m², p<0.001) y mayor prevalencia de historia de enfermedad cardiovascular (83.1% vs. 67.2%, p<0.001). El porcentaje de pacientes tratados con captadores de P activadores del receptor de la vitamina D y calcimiméticos fue más bajo en los diabéticos (82.3% vs. 86.4%, 45.4% vs. 48.5% y 4.6% vs. 6.9% respectivamente, p<0.03). No se encontraron diferencias significativas en P sérico (5.3±1.3 vs. 5.4±1.5, p=0.3) ni en hemoglobina (11.4±1.4 vs. 11.4±1.4, p=0.5). Los pacientes diabéticos mostraron niveles significativamente inferiores de Ca (9.0±0.7 vs. 9.1±0.8, p<0.001), PTH (mediana[rango intercuartil]: 199 [109, 335] vs. 216 [108, 396], p=0.001) (media±DS: 322±351 vs. 268±254) y albúmina (3.7±0.5 vs. 3.8±0.5, p<0.001). El análisis de interacción no mostró diferencias significativas entre diabéticos y no diabéticos en las curvas de riesgo relativo de mortalidad con Ca y P sérico (Figura A y B). Sin embargo, diabetes y PTH mostraron una interacción estadísticamente significativa (p=0.036, Figura C). Si bien estudios previos no habían mostrado asociación con riesgo de mortalidad con PTH "en rango", este trabajo muestra que en pacientes diabéticos cuanto mayor fue la PTH mayor fue el riesgo relativo de mortalidad comparados con los no diabéticos con misma PTH (Figura D). Estos resultados sugieren un efecto diferencial de PTH sobre el riesgo relativo de mortalidad en pacientes diabéticos y no diabéticos que podría tener implicaciones sobre el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en esta población.

Figura 1.

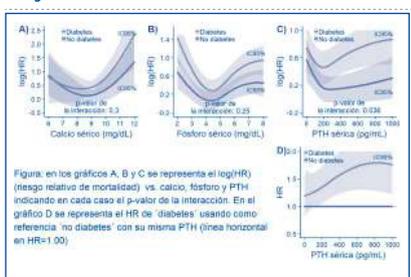


Figura: en los gráficos A, B y C se representa el HR (riesgo relativo de mortalidad) vs. calcio, fósforo y PTH indicando en cada caso el p-valor de la interacción. En el gráfico D se representa el HR de 'diabetes' usando como referencia 'no diabetes' con su misma PTH (línea horizontal en HR=1.00)

515 LGR4, NUEVO RECEPTOR DE RANKL, REGULA LA CALCIFICACIÓN DE CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

N. CARRILLO-LÓPEZ¹, L. MARTÍNEZ-ARIAS¹, C. ALONSO-MONTES², B. MARTÍN-CARRO³, J. MARTÍN-VIRGALA⁴, C. PALOMO⁵, A. DUSSO⁶, M. NAVES-DÍAZ⁷, J. CANNATA-ANDÍA⁸, S. PANIZO⁹

¹UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA). REDINREN-ISCIII (OVIEDO/ESPAÑA). ²ÁREA DE GESTIÓN CLÍNICA DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA). ³UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA). REDINREN-ISCIII. DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA)

Introducción: PTH es un regulador importante de RANKL y OPG en el remodelado óseo. Estas moléculas tienen un papel destacado en la calcificación vascular (CV). Dadas las controversias en el papel directo de PTH en la CV y el descubrimiento de otro receptor para RANKL, leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor4 (LGR4), analizamos su implicación en la CV de la insuficiencia renal crónica (IRC).

Materiales y método: In vivo. Analizamos la expresión génica de LGR4, RANK, RANKL y OPG, y el contenido de calcio en aortas de ratas con IRC alimentadas 14 semanas con dieta con fósforo normal (0.6%-PN-) o elevada (0.9%-PA-), con y sin control de los niveles de PTH mediante paratiroidectomía (PTX), suplementando con PTH 1-34 para normalizarlos. Como control se usaron ratas con función renal normal y dieta PN.

In vitro. Analizamos la expresión de LGR4, RANK, RANKL y OPG, y el contenido de calcio en células de músculo liso vascular (CMLV) de aorta de ratas cultivadas en medio control, calcificante o calcificante más 10-7/10-9M PTH. Para esclarecer la vía implicada en la calcificación, analizamos los mismos parámetros en CMLV donde se silenció LGR4 o PTH1R (receptor mayoritario de PTH), y en CMLV cultivadas con inhibidores específicos de protein kinase (PK) A o PKC, y con un agonista específico de PKA (forskolina).

Resultados: La IRC incrementó la expresión de LGR4 y RANKL aórticos y disminuyó la de OPG, aumentando con ello el contenido de calcio respecto al control, siendo estos cambios mayores en el grupo con PTH más elevada (NX-PA) y previniéndose con la PTX. En ninguna condición hubo cambios en la expresión de RANK. En CMLV, 10-7M PTH (pero no 10-9M) aumentó la expresión de LGR4 y RANKL y redujo la de OPG, elevando el contenido de calcio. El silenciamiento de LGR4 y de PTH1R atenuó el incremento del contenido de calcio inducido por 10-7M PTH. Además, tanto el silenciamiento de PTH1R como la inhibición de PKA, pero no la de PKC, previno los aumentos de RANKL y LGR4 y la disminución de OPG; resultado que se corroboró con forskolina.

Conclusiones: La PTH elevada en la IRC conduce al aumento del receptor LGR4 y su ligando RANKL y al descenso de OPG en aortas, induciendo CV. In vitro, PTH ejerce esta acción a través de la unión a PTH1R y activación de PKA. LGR4 se identifica por primera vez como factor pro-calcificante de CMLV en la IRC.

Resúmenes

Alteraciones del metabolismo óseo mineral de la ERC

516 EFECTOS DIFERENCIALES DEL CALCITRIOL Y CALCIMIMÉTICO SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL EN LA ENFERMEDAD RENAL

JM. DÍAZ TOCADOS¹, ME. RODRÍGUEZ ORTIZ², Y. ALMADÉN³, C. PINEDA MARTOS⁴, MV. PENDÓN RUÍZ DE MIER⁵, JM. FRAZÃO⁶, E. AGUILERA TEJERO⁷, I. LÓPEZ VILLALBA⁸, JR. MUÑOZ CASTAÑEDA⁹, M. RODRÍGUEZ PORTILLO¹

¹METABOLISMO DEL CALCIO. CALCIFICACIÓN VASCULAR. IMIBIC/HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA/ UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA (CÓRDOBA/ESPAÑA), ²UNIDAD DE LÍPIDOS Y ATROSCLEROSIS. IMIBIC/HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA/ UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA (CÓRDOBA/ESPAÑA), ³DPITO DE MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL/METABOLISMO DEL CALCIO. CALCIFICACIÓN VASCULAR. IMIBIC/FACULTAD DE VETERINARIA/UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA (CÓRDOBA/ESPAÑA), ⁴NEFROLOGÍA/GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN NEFROLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS- UNIDAD DE HISTOMORFOMETRÍA ÓSEA. HOSPITAL SÃO JOÃO/UNIVERSIDAD DE OPORTO/INEB-135 (OPORTO/PORTUGAL)

Durante la enfermedad renal crónica (ERC) se desarrolla hiperparatiroidismo secundario en parte debido a la disminución de Vitamina D. Los altos niveles plasmáticos de PTH se controlan con la administración de calcimiméticos (CM) que se combinan a veces con calcitriol (CTR). Los efectos diferenciales directos del CTR y el CM sobre el hueso no se conocen con precisión. En este estudio se comparan los efectos sobre el hueso de CTR y CM independientemente de los cambios que se puedan producir en la PTH.

Para ello se usaron ratas con insuficiencia renal (Nx5/6), paratiroidectomía total y una infusión constante de PTH mediante bombas osmóticas subcutáneas suficiente para mantener la calcemia. Los tratamientos (CM, 1.5 mg/kg/48h o CTR, 20 y 40 ng/kg/48h) se mantuvieron durante 28 días tras los cuales se tomaron muestras de plasma y de hueso para análisis de histomorfometría ósea.

Los resultados muestran que las ratas tratadas con CTR incrementaron las concentraciones de calcio, fósforo y FGF23 intacto en plasma. El tratamiento con CM redujo el fósforo en plasma en comparación con el CTR. El número de osteoblastos y osteoclastos fue mayor en ratas tratadas con CM que con CTR. En conclusión, nuestros resultados sugieren que de forma independiente al descenso de PTH, el CM es más eficaz que el CTR para mantener el remodelado óseo y evitar la generación de hueso adinámico.

Figura 1.

	Basal	NaVF+PTH+CM	NaVF+PTH+CTR	NaVF+PTH+CM	NaVF+PTH+CTR
Plasma Ca ²⁺ (mM)	1.27±0.02	1.02±0.01*	1.05±0.02*	1.25±0.04*	1.08±0.01*
Plasma P ³⁺ (mg/dl)	2.84±0.32	2.77±0.43*	8.46±0.69*	9.28±0.59*	8.22±0.46*
Plasma Creatinina (mg/dl)	0.98±0.03	0.91±0.03*	1.02±0.03*	1.03±0.06*	0.96±0.03*
Plasma FGF23 (pg/ml)	182±33.8	472±156	688±138**	2861±124**	481±87.5*
Superf Osteoblastos(n)	3.69±1.01	15.2±2.88*	6.8±1.38*	5.21±0.99*	23.2±1.27**
Superf Osteoclastos(n)	0.27±0.11	4.36±0.85*	3.47±0.81*	1.91±0.40	11.7±1.44**
Superf Resorción(n)	1.08±0.32	0.54±0.19	0.41±0.08*	3.53±0.88	7.48±1.40*
Superf Osteoid(n)	1.02±0.20	2.25±0.42	3.04±0.81*	2.94±0.77	2.24±1.36**
Tempo Mineralización(d)	0.28±0.11	0.85±0.14	0.85±0.18	0.35±0.12	1.54±0.21**
Formación Ósea(SV)	182±5.80	252±28.5	344±54.9	355±44.9	379±24.6

Tabla 1. Parámetros bioquímicos y óseos. Media ± SEM. One-way ANOVA seguido de test de Tukey. * p<0.05 vs Basal; ** p<0.05 vs NaVF+PTH+CTR; # p<0.05 vs NaVF+PTH+CTR (20ng/kg/48h); @ p<0.05 vs NaVF+PTH+CTR (40ng/kg/48h).

517 SEGURIDAD Y EFICACIA EN LA PRÁCTICA REAL DEL OXIHIDRÓXIDO SUCROFÉRRICO EN PACIENTES ESPAÑOLES EN DIÁLISIS: ANÁLISIS INTERMEDIO DE SUBGRUPOS A LOS 24 MESES DEL ESTUDIO VERIFE

MA. BAJO RUBIO¹, RJ. DEVEASA SUCH², MJ. MOLINA HIGUERAS³, A. DE FRANCISCO⁴, M. STAUSS-GRABO⁵, A. DERLET⁶, S. WALPEN⁷, A. PERRIN⁸, J. CANNATA-ANDÍA⁹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID/ESPAÑA), ²NEFROLOGÍA. FRESENIUS MEDICAL CARE, NEPHROCARE VALENCIA (VALENCIA/ESPAÑA), ³NEFROLOGÍA. CENTRO DE DIÁLISIS NEFROLÓGICAS (LINARES/ESPAÑA), ⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA (SANTANDER/ESPAÑA), ⁵INVESTIGACIÓN CLÍNICA. FRESENIUS MEDICAL CARE (BAD HOMBURG/ALEMANIA), ⁶NEFROLOGÍA. VIFOR FRESENIUS MEDICAL CARE RENAL PHARMA (GLATTBURG/SUIZA), ⁷NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA)

Introducción: el estudio VERIFE (NCT02687594) evalúa la seguridad y la eficacia a largo plazo de un quelante del fosfato fósforo (QF) basado en hierro, el oxihidróxido sucroférrico (OHSF), que se prescribe a los pacientes con hiperfosfatemia sometidos a diálisis en la práctica clínica real.

Materiales y métodos: VERIFE es un estudio europeo de cohortes, prospectivo, multicéntrico y no intervencionista. Este análisis intermedio, realizado 24 meses después del inicio del estudio, proporciona los resultados de seguridad y eficacia de la población de pacientes españoles.

Resultados: se incluyeron 226 pacientes tratados en el grupo de análisis de seguridad (mediana de edad de 62,2 años; 62,4% hombres) y 214 pacientes en el grupo de análisis completo para evaluar la eficacia. La mediana del período de observación fue de 175 días. El 55,3% de los pacientes notificaron el uso previo de QF al inicio del estudio. La dosis media diaria de OHSF fue de 884,1 mg (1,8 comprimidos/día) a nivel basal, y aumentó hasta 1005,7 mg (2,0 comprimidos/día) en el momento de la última dosis documentada. El 42,0% de los pacientes recibieron tratamiento concomitante con QF durante el período de observación. La mayoría de las reacciones farmacológicas adversas fueron gastrointestinales (tabla). Cincuenta y cuatro pacientes (23,9%) interrumpieron el tratamiento con OHSF durante el período de observación. Se observaron aumentos de la ferritina sérica durante el tratamiento (tabla). La saturación de transferrina aumentó respecto al nivel basal de 27,4% en el mes 6 ($\Delta+3,5\%$; no significativo) y 12 ($\Delta+6,4\%$; $p=0,0164$). El OHSF redujo significativamente el fósforo sérico (FS) respecto al nivel basal en los meses 6 y 12 (tabla). El porcentaje de pacientes con niveles de FS ≤ 5 mg/dl aumentó respecto al nivel basal (41,3%) en el mes 6 (72,3%) y 12 (75,0%).

Conclusiones: el OHSF fue eficaz y bien tolerado por los pacientes españoles sometidos a diálisis en la práctica clínica real.

Tabla 1. Resultados de seguridad y eficacia

Parámetro	Población española GAS (N = 226)	Población general GAS (N = 1075)
RFA, n (%)	66 (29,2)	378 (35,2)
RFA graves, n (%)	5 (2,2)	26 (2,4)
RFA gastrointestinales, n (%)	54 (23,5)	312 (29,0)
Diarrea	21 (9,3)	118 (11,0)
Heces anormales	19 (8,4)	41 (3,8)
Media (DE) de ferritina sérica, ng/ml		
BL	n = 207 393,2 (280,86)	n = 978 388,8 (327,02)
Mes 6	n = 78 434,3 (298,37)*	n = 340 436,6 (338,66)*
Mes 12	n = 16 575,7 (309,41)	n = 127 487,5 (337,02)
Media (DE) de fósforo sérico, mg/dl		
BL	n = 206 5,69 (1,36)	n = 992 6,26 (1,47)
Mes 6	n = 119 4,93 (1,39)†	n = 502 5,39 (1,48)†
Mes 12	n = 28 4,87 (1,03)*	n = 184 5,37 (1,57)†

BL, basal; DE, desviación estándar; GAS, grupo de análisis completo; n, número de pacientes; RFA, reacción farmacológica adversa. *P<0,05; †P<0,02; ‡P<0,0001 para el cambio respecto al nivel BL.

518 POBRE CORRELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE 25(OH)D3 CON LOS PARÁMETROS DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL Y SU ASOCIACIÓN CON PEOR TFG. ¿SON REPRESENTATIVOS Y CREIBLES LOS VALORES DE 25(OH)D3? ESTUDIO DE UNA MUESTRA POBLACIONAL EN UNA PROVINCIA ESPAÑOLA CON MARCADAS HORAS DE SOL ANUALES.

C. ROSADO RUBIO¹, D. MENÉNDEZ GONZÁLEZ², J. MARTÍN CENTELLAS³, R. MANZANEDO BUENO⁴, D. BARREDA GRANDE⁵, G. CARREÑO CORNEJO⁶, C. FELIPE FERNÁNDEZ⁷, A. MARTÍN CENTELLAS⁸, E. NAVARRO NIETO⁹, J. MARTÍN GARCÍA¹

¹NEFROLOGÍA. COMPLEJO ASISTENCIAL DE ÁVILA (ÁVILA/ESPAÑA), ²NEFROLOGÍA. COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA (SALAMANCA/ESPAÑA), ³CARDIOLOGÍA. COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN (LEÓN/ESPAÑA), ⁴ANÁLISIS CLÍNICOS. COMPLEJO ASISTENCIAL DE ÁVILA (ÁVILA/ESPAÑA)

Los niveles séricos de 25(OH)D3 valoran el estatus de vitamina D3 y se consideran un subrogado de 1,25(OH)2D3, que regula la homeostasis del metabolismo óseo-mineral. Sin embargo, esto es discutible. Factores confusores y complejos que influyen en diferentes aspas reguladoras no permiten establecer bien las recomendaciones de las guías. Además, últimas publicaciones se hacen eco de la asociación de niveles más altos de 25(OH)D3 y peor función renal. Desafortunadamente hay tremenda variabilidad entre los ensayos de laboratorio de 25(OH)D3, limitando la interpretación clínica y dificultando la actitud terapéutica.

Objetivo: Analizar las determinaciones de 25(OH)D3 y su relación con parámetros del metabolismo óseo-mineral y la función renal, en una muestra aleatoria de pacientes de una provincia española con numerosas horas de sol anuales (± 2.700), y elevada altitud (>1.133 m).

Métodos: En 2.035 pacientes se determinaron: 25(OH)D3 (ng/ml) y PTHi (pg/ml) mediante chemiluminescent microparticle immunoassay (ARCHITECT i system; Abbott®); Ca, P, FA, creatinina sérica (mg/dl) por métodos estándar de laboratorio y TFGe por CKD-EPI; estudiando las diferentes relaciones entre ellos.

Resultados: 1.540 eran mujeres y 495 hombres; edad media de 61,9 \pm 17,5 (rango=15-100 a.). La Cr sérica media fue 0,81 \pm 0,21 y la TFGe-CKD-EPI: 85,9 \pm 20,3. Los valores de Ca, P y FA fueron normales: 9,6 \pm 0,6; 3,4 \pm 0,6 y 82,4 \pm 46,2. El valor medio de 25(OH)D3 fue 19,8 \pm 11,9 ng/ml, similar en hombres y mujeres, y con una leve diferencia según CKD-EPI: <60 ml/min=21,1 \pm 15,8 vs >60 ml/min=19,6 \pm 11,4 (p=ns). Los valores de PTHi fueron 106,7 \pm 112,5, pg/ml, diferentes según CKD-EPI: <60 ml/min=163,8 \pm 130,8 vs >60 ml/min= 98,1 \pm 107,0 (p<0,001). Existió una correlación negativa de 25(OH)D3 con PTHi: r = -0,11(p<0,01), y FA: r = -0,05 (p<0,001); y una correlación positiva de 25(OH)D3 con Ca: r = -0,11 (p<0,01), y P r = -0,07 (p<0,01). Sin embargo, los valores de 25(OH)D3 se correlacionaron negativamente con CKD-EPI: r = -0,06 (p<0,01) y positivamente con la Cr sérica: r = 0,054 (p<0,05).

Conclusiones: Los valores de 25(OH)D3 son bajos, en relación con los establecidos en las guías, aún viviendo en regiones con mucha luz solar. Sin embargo, se observa una marcada variabilidad del ensayo (assay), que sugiere una falta de estandarización, ya que las correlaciones fisiológicas con parámetros del metabolismo óseo mineral son débiles, aunque significativas. La relación negativa con la TFGe por CKD-EPI, parece paradójica, pero podría reflejar una asociación de una peor función renal con niveles algo más altos de 25(OH)D3, o bien, un posible impacto negativo de la vitamina D3 en la función renal, que debería estudiarse de forma prospectiva.

519 AUMENTO Y HETEROGENEIDAD DE LOS GRANULOCITOS DE BAJA DENSIDAD EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ASOCIACIÓN CON CALCIFICACIÓN VASCULAR

J. RODRÍGUEZ-CARRIO¹, N. CARRILLO-LÓPEZ², C. ULLOA³, M. SEIJO⁴, M. RODRÍGUEZ-GARCÍA⁵, C. RODRÍGUEZ-SUÁREZ⁶, C. DÍAZ-CORTE⁷, JB. CANNATA-ANDÍA⁸, A. SUÁREZ⁹, A. DUSSO¹⁰

¹ÁREA DE INMUNOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL, UNIVERSIDAD DE OVIEDO. UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA) (OVIEDO/ESPAÑA), ²UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA), REDINREN-ISCIH (OVIEDO/ESPAÑA), ³ÁREA DE GESTIÓN CLÍNICA DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA), ⁴ÁREA DE GESTIÓN CLÍNICA DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, LABORATORIO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS, INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA, GENÉTICA Y METABOLISMO (INIGEM) CONICET-UBA (ESPAÑA/ARGENTINA), ⁵ÁREA DE GESTIÓN CLÍNICA DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, REDINREN-ISCIH (OVIEDO/ESPAÑA), ⁶UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO, HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA), REDINREN-ISCIH, DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA), ⁷ÁREA DE INMUNOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA FUNCIONAL, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA)

Introducción: Aunque la inflamación tiene un papel central en la patogénesis de la enfermedad renal crónica (ERC) y sus desenlaces clínicos, los mediadores inmunitarios involucrados en este fenómeno a nivel celular no están del todo claros. Estudios recientes en enfermedades inmuno-mediadas muestran un papel relevante de los granulocitos de baja densidad (low density granulocytes, LDG) como mediadores clave de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, su papel en la ERC no ha sido estudiado hasta el momento. El objetivo de este estudio es caracterizar la población de LDG en la ERC y su potencial relevancia clínica.

Material y Método: Se cuantificaron los niveles de LDG en células mononucleares de sangre periférica (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) mediante citometría de flujo en 33 pacientes con ERC en diálisis peritoneal y 15 controles sanos. Un subgrupo de 8 pacientes fue re-evaluado tras 6 meses. Además, se estudió una cohorte de replicación (con 16 pacientes en hemodiálisis y 6 controles). La expresión de DEF3A (Defensin 3a, marcador de granulopoesis temprana) en PBMC se cuantificó por qPCR.

Resultados: En la ERC, los niveles de LDG totales (CD15+) y las subpoblaciones CD14lowCD16+ y CD14-CD16- estaban incrementados en sangre periférica (p<0,050, p<0,010 y p<0,010, respectivamente), así como la frecuencia relativa de la subpoblación CD14-CD16- (respecto a la población total CD15+). (p=0,012). Estas alteraciones fueron estables en el tiempo. Los niveles de LDG CD14-CD16-CD15+ se asociaron positivamente con el índice de Kauppiia (r=0,500, p=0,003) y la expresión de DEF3A (r=0,730, p<0,001). No se observaron asociaciones con otros parámetros clínicos, tratamientos o modalidad de diálisis. Estos hallazgos se confirmaron en la cohorte de replicación. Las subpoblaciones CD14lowCD16+ y CD14-CD16- mostraron diferencias en la expresión de CD11b, CD31, CD62L, IFNAR1 y CD68, así como en los parámetros de tamaño (FSC) y granulosidad (SSC), sugiriendo diferentes orígenes y estados de maduración.

Conclusiones: Los LDG se encuentran aumentados en la ERC, mostrando una notable heterogeneidad. Se observa un aumento relativo especialmente en la subpoblación CD14-CD16-CD15+, asociado a mayor calcificación vascular. La expresión de DEF3A en PBMC podría ser un marcador de los incrementos de LDG. Estos resultados apoyan un papel de los LDG en la ERC.

520 CALCIFILAXIS: UN RETO TERAPÉUTICO

J. CACHO ALONSO¹, H. MARCO¹, M. LOPEZ², A. MERINO¹, E. BURGOS¹, I. PEREZPAYÁ¹, F. GRATEROL¹, I. BANCU¹, J. SOLER¹, M. NAVARRO¹
¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA)

Introducción y objetivos: La calcifilaxis es una alteración vascular rara, aunque grave, con una elevada tasa de morbimortalidad que se caracteriza por una progresiva calcificación vascular con necrosis isquémica de la piel y de tejidos blandos.

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de estas complicaciones en nuestra práctica clínica, así como los factores desencadenantes, el tratamiento realizado y la evolución.

Material y métodos: Estudio retrospectivo donde se incluyen los pacientes diagnosticados de calcifilaxis entre julio de 2015 y marzo de 2019 hospitalizados en el servicio de Nefrología de un hospital de tercer nivel. Se analizaron factores de riesgo, evolución y respuesta al tratamiento. Los resultados se han expresado como números de casos y proporciones para las variables categóricas y medianas y rangos para las variables continuas. El rango se ha expresado como mínimo y máximo.

Resultados: Seis pacientes fueron diagnosticados de calcifilaxis y únicamente un caso fue de localización central. La mediana de edad fue 72 años(59-79). El 83% fueron mujeres. Como antecedentes patológicos, todos los pacientes presentaban fibrilación auricular (tratamiento con sintrom 83%), diabetes mellitus en el 50% de los pacientes, tratamiento con prednisona en el 66% de los pacientes y obesidad en el 16% de los pacientes. Cuatro pacientes se encontraban en hemodiálisis y un paciente era trasplantado renal. Tres pacientes se encontraban bajo tratamiento con calcio o quelantes cálcicos. En el momento del diagnóstico destacaba una albúmina con una mediana de 26g/L(20-35), calcio 8,9mg/dL(8,5-9,8), fosfato 4,2mg/dL(2,9- 9,6), PTH 357pg/mL(29-1585) y fosfatasa alcalina de 106U/L(76-170).

Como tratamiento se intensificó la hemodiálisis en los pacientes en dicha técnica, en el paciente con ERC estadio 5 se inició hemodiálisis y en el paciente trasplantado renal se realizó un manejo médico. En el 83% de los pacientes se inició cinacalcet. En 5 de los pacientes se iniciaron quelantes no cálcicos (retirada de los cálcicos en 3). Se iniciaron bifosfonatos en un 50% de los casos. La cámara hiperbárica fue realizada en un 16% de los casos y se administró tiosulfato endovenoso en el 100% de los pacientes y tiosulfato tópico en el 50% de los pacientes. Fue necesaria la cirugía en el 33% de los casos.

Conclusiones: En los pacientes con ERC es importante un buen control del metabolismo fosfocálcico y un diagnóstico precoz. Sería importante plantear alternativas al sintrom/warfarina en los pacientes en hemodiálisis. Son todavía necesarios estudios de los tratamientos disponibles en la actualidad.

521 TUMOR PARDO EN PACIENTE CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

J. JUDIT CACHO ALONSO¹, H. HELENA MARCO¹, A. ANA MERINO¹, M. MARINA LOPEZ¹, E. ELENA BURGOS¹, I. INES PEREZPAYÁ¹, F. FREZZIA GRATEROL¹, I. IOANA BANCU¹, J. JORDI SOLER¹, M. MARU NAVARRO¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA)

Introducción y objetivos: Los tumores pardos son complicaciones raras que se han asociado con alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Se producen como consecuencia de un exceso de actividad osteoclastica, desencadenada por el mal control del metabolismo fosfocálcico y de la parathormona en pacientes con hiperparatiroidismo. Suele presentarse como lesión unifocal o multifocal a nivel de costillas, pelvis, y a nivel craneofacial, siendo la afectación mandibular la más común. Describimos un caso de tumor pardo maxilar en un paciente con hiperparatiroidismo secundario.

Material-métodos: Descripción de un paciente con diagnóstico de tumor pardo secundario a hiperparatiroidismo secundario visitado en las consultas externas de un hospital de tercer nivel.

Resultados: Mujer de 78 años con enfermedad renal crónica estadio 4 (FG22ml/min). En enero 2018 presentó una lesión voluminosa y dolorosa a nivel del paladar duro por la que consultó al Servicio de Dermatología que realizó una biopsia siendo compatible con una lesión erosiva compuesta por fibroblastos y células gigantes multinucleadas, infiltrados hemorrágicos y depósitos de hemoderina que se diagnosticó como un tumor pardo maxilar. Paralelamente destacó un aumento de la PTH (750pg/ml), vitamina D<4, FA de 350U/L, calcemias de 8.8mg/dl y fósforos de 3mg/dl que se ha ajustado de forma progresiva con tratamiento médico presentando en marzo del 2019: PTH 210pg/ml, vitamina D 20, FA, calcio y fósforo dentro los parámetros de la normalidad. Ecografía paratiroidea sin alteraciones y gammagrafía paratiroidea sin evidencia de lesiones hipercaptantes. La lesión del paladar en marzo 2019 ya no es dolorosa y se esta esperando que regrese tras la corrección del metabolismo fosfocálcico.

Conclusiones: El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario es el primer paso en el manejo de esta alteración y la normalización del nivel de PTH con tratamiento médico o paratiroidectomía pueden hacer que el tumor regrese o se resuelvan con recuperación paulatina del estado de mineralización ósea.

522 ADENOMA PARATIROIDEO INTRATIROIDEO: 2 CASOS CON PRESENTACIÓN ATÍPICA

P. CASTRO FERNÁNDEZ¹, C. VALLE DOMÍNGUEZ¹, P. MONTERO PAVON², L. PICCONE SAPONARA¹, A. ROMERA SEGORBE¹, A. CARREÑO PARRILLA¹, D. SIDEL TAMBO¹, E. MORAL BERRIO¹, L. GONZÁLEZ LÓPEZ³, C. VOZMEDIANO POYATOS¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL CIUDAD REAL (CIUDAD REAL),²ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL GENERAL CIUDAD REAL (CIUDAD REAL),³ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL GENERAL CIUDAD REAL (CIUDAD REAL)

Introducción: Los adenomas paratiroideos intratiroideos (APIT) representan una causa infrecuente de hiperparatiroidismo primario cuya incidencia oscila entre el 0.7 y el 6.7%. La presentación con síntomas atípicos, las pruebas complementarias con resultados no concluyentes o simulando patología tiroidea, dificultan su diagnóstico.

Material y métodos: Presentamos dos casos de APIT sucedidos en el Hospital General de Ciudad Real entre los años 2014 y 2019. Resultados

El primer caso es una mujer de 37 años remitida a consulta por hipertensión arterial, siendo previamente normotensa. Se confirma con monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) y se realiza estudio de HTA secundaria. En analítica: calcio 10,3 mg/dl, fósforo 1,9 mg/dl, PTH 102 pg/ml. Resto del estudio hormonal negativo. Eliminaciones urinarias de calcio normales. Se pide gammagrafía de paratiroides donde se identifica intenso foco hipercaptante en lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) sugestivo de adenoma paratiroideo. Resto de pruebas de imagen (ecografía cervical, ecodoppler de arterial renales, ecocardiograma transtorácico y fondo de ojo) normales. Se realiza adenomectomía, descubriendo durante el acto quirúrgico un APIT inferior, practicando finalmente una hemitiroidectomía. En el control posterior se encuentra normotensa, con normalización del patrón bioquímico y hormonal de hiperparatiroidismo primario.

El segundo caso es un varón de 71 años de edad remitido a consulta de forma tardía con enfermedad renal crónica en estadio IV, con hiperparatiroidismo secundario en tratamiento con paricalcitol y vitamina D. En analítica: PTH 563 pg/ml, calcio 10.8 mg/dl y fósforo 3.5 mg/dl a pesar de tratamiento con paricalcitol 9 mcg a la semana. Se sustituye por Mimpara y se solicita gammagrafía de paratiroides 99mTc-MIBI, objetivando foco intenso hipercaptante en LTI. En gammagrafía de tiroideas área nodular hipercaptante en LTI. Se pide PAAF con citología compatible con tumor folicular (categoría diagnóstica IV de Bethesda). Se realiza tiroidectomía total, respetando las cuatro glándulas paratiroideas. Acude tres días después a urgencias por calambres en ambas manos. En analítica destaca hipocalcemia severa con calcio 6.2 mg/dl y PTH 198 pg/ml. Se suspende tratamiento con Mimpara y se corrigió la hipocalcemia con aportes de calcio y vitamina D, dando la anatomía patológica el diagnóstico final de APIT.

Conclusiones: El APIT es una causa infrecuente de hiperparatiroidismo primario, de difícil diagnóstico, que puede ocasionar una repercusión importante, como la hipocalcemia severa tras la resección quirúrgica del adenoma en pacientes con tratamiento hipocalcemiante.

523 LAS ALTERACIONES INFLAMATORIAS Y FIBRÓTICAS CARDÍACAS PRECEDEN A LAS RENALES EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES EN RATA

B. MARTÍN CARRO¹, A. DUSO¹, N. CARRILLO LÓPEZ², S. PANIZO GARCÍA¹, L. MARTÍNEZ ARIAS¹, E. MARTÍNEZ MORILLO², M. PÉREZ BASTERRECHEA³, M. NAVES DÍAZ¹, JB. CANNATA ANDÍA⁴, C. ALONSO MONTES¹

¹UGC METABOLISMO ÓSEO. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA). REDINREN DEL ISCIII. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. (OVIEDO), ²SERVICIO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET (ZARAGOZA),³UNIDAD DE TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA. SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. (OVIEDO), ⁴UGC METABOLISMO ÓSEO. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA). REDINREN DEL ISCIII. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS. UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO)

Introducción: La hiperglucemia es el factor determinante para el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes. El objetivo de este estudio fue analizar las alteraciones renales y cardiovasculares en un modelo experimental de diabetes.

Material y método: Se utilizaron ratas Wistar macho de 4 meses de edad que se dividieron en dos grupos: uno control (n=7) y otro al que se le indujo diabetes por administración de estreptozotocina (n=8). Se consideraron diabéticas aquellas ratas con glicemias superiores a 300 mg/dl a las 72 horas de la administración de estreptozotocina. La hiperglucemia se mantuvo entre 300-400 mg/dl durante 24 semanas mediante pellets subcutáneos de insulina de liberación lenta. Se recogió orina y se extrajo sangre a diferentes tiempos a lo largo del estudio para analizar marcadores bioquímicos de daño renal (ratio albuminuria/creatinuria, urea sérica). Tras el sacrificio se extrajeron aorta, riñones, corazón y leucocitos circulantes. Se cuantificó la expresión génica (qPCR) de RAGEs, marcadores de inflamación (TNF-alfa, ADAM17) y fibrosis (colágeno-I, fibronectina, TGFβ1), así como el contenido de calcio en aorta (método de orto-cresolftaleína-complejona).

Resultados: En ratas diabéticas, tanto el ratio albuminuria/creatinuria como la urea sérica a partir de la semana 9, como la urea sérica a partir de la semana 18, fueron aproximadamente 2 veces superiores a los controles (p<0,05) y similares a un grado 2-3 de enfermedad renal humana. En la semana 24, las ratas diabéticas disminuyeron significativamente el peso corporal (24%, p=0,002) y aumentaron tanto el peso de corazón (25%, p=0,001) y riñones (52%, p=0,028) corregidos por el peso corporal, como los niveles de ARNm de RAGEs en aorta (98%, p=0,02), corazón (43%, p=0,02) y riñón (24%, p=0,04), en comparación con el grupo control. Además, se observó una correlación positiva en la expresión génica de los parámetros inflamatorios TNF-alfa y ADAM17 (r=0,8; p=0,0007) en leucocitos circulantes y un incremento del ARNm de TNF-alfa en corazón (50%, p=0,049) que no se observó ni en riñón ni en aorta a pesar del aumento significativo del contenido aórtico de calcio (2,3 veces; p=0,02). Asimismo, sólo en el corazón aumentó de manera significativa la expresión génica de los marcadores de fibrosis colágeno-I (30%, p=0,01), fibronectina (33%, p=0,005) y TGFβ1 (34%, p=0,048), sin observarse cambios significativos en estos parámetros en el riñón.

Conclusión: Este modelo de nefropatía diabética cursa con aumentos del contenido aórtico de calcio y con alteraciones inflamatorias y fibróticas cardíacas que preceden a las renales.

Resúmenes

Alteraciones del metabolismo óseo mineral de la ERC

524 EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO 2º [HPT2º] CON ETELCALCETIDE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA [ERC] EN HEMODIÁLISIS [HD]: FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA

D. GONZÁLEZ LARA¹, D. CARRO HERRERO¹, C. CABEZAS REINA¹, R. DÍAZ-TEJEIRO IZQUIERDO¹, L. CUETO BRAVO¹, M. ACEVEDO RIBÓ¹, M. TORRES GUINEA¹, A. GARCÍA RUBIALES¹, F. AHUADO HORMIGOS¹, A. FERNÁNDEZ ROJO¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD (TOLEDO)

Introducción: La reciente introducción del etelcalcetide, ha mejorado el control del HPT 2º de los pacientes en hemodiálisis, fundamentalmente gracias a una mejor adherencia y tolerancia. Mostramos nuestra experiencia en el primer año de utilización.

Objetivos: Valorar la respuesta al tratamiento del HPT 2º con Etelcalcetide y tratar de determinar predictores de respuesta.

Material y métodos: Hemos estudiado 20 pacientes con ERC en HD tratados con Etelcalcetide. La edad media fue 72.4±11.9 años, el 65% eran mujeres y el 25% diabéticos. El tiempo en hemodiálisis fue de 89.6±71.4 meses (mediana 69.5). Once pacientes estaban siendo tratados previamente con cinacalcet y 9 pacientes eran nuevos.

Se recogieron datos analíticos (Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina, PTH) y de tratamiento (quelantes, activadores selectivos de la vitamina D [ASRVD]) en el periodo comprendido desde los tres meses previos a los 6 meses tras el inicio de tratamiento con Parsabiv.

Los datos se expresan en porcentajes para variables categóricas y media y mediana (con DS y RI) para las cuantitativas. La comparación de variables se realizó con la T-student y Correlación de Pearson según la naturaleza de las mismas (SPSS 21).

Resultados: El Etelcalcetide disminuyó los niveles de PTH al 1º, 2º, 3º y 6º mes de tratamiento [427±122 vs 277±131, 291±106, 263±121, 262±88; respectivamente. p<0.01]. Así mismo disminuyeron los niveles de Ca al 1º y 6º mes [9,6±0,6 vs 9,2±0,7 y 9±0,7; p<0.01] y del Fósforo al 1º mes [4,9±1,3 vs 4±1,2. P<0.01]. La F. Alcalina no se modificó globalmente a lo largo del estudio. Tampoco encontramos modificaciones en el tratamiento con quelantes ni con ASRVD. Cuando comparamos el descenso de la PTH en función de los valores basales de F. Alcalina, aquellos enfermos que partían de una F. Alcalina normal, mostraron un descenso de la PTH inferior a los que partían de una F. Alcalina elevada [31 vs 52,4%; p=0.04]. Así mismo la magnitud de la respuesta de la PTH dependió de los valores de la PTH y de la F. Alcalina basales. No encontramos diferencias en función del tratamiento previo o no con cinacalcet.

Conclusiones:

- 1.- El Parsabiv es eficaz en el control de la PTH, el calcio y el fósforo.
- 2.- No apreciamos una disminución de la necesidad de quelantes del fósforo ni de ASRVD.
- 3.- La F. Alcalina y la PTH basales se mostraron como predictores de respuesta al Etelcalcetide en el control del HPT2º.

525 DETERMINANTES DE LA CALCIFICACION VASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA ESTADIOS 3-5 NO DIALISIS

J. ALMIRALL DALY¹, M. VALENZUELA MUJICA¹, L. BETANCOURT CASTELLANOS¹, J.C. MARTINEZ-OCAÑA¹, E. PONZ CLEMENTE¹, E. BERLANGA²

¹NEFROLOGIA. PARC TAULI SABADELL. HOSPITAL UNIVERSITARI (SABADELL);²UDIAT. PARC TAULI SABADELL. HOSPITAL UNIVERSITARI (SABADELL)

Introducción: La calcificación vascular es un predictor independiente de morbi-mortalidad cardiovascular en la enfermedad renal crónica (ERC). Su fisiopatología es multifactorial y no totalmente conocida.

Objetivos: analizar las diferencias clínicas y biológicas observadas en los pacientes con y sin calcificación vascular con ERC estadios 3-5 no diálisis.

Material y métodos: se estudian 49 pacientes consecutivos de edad entre 40 y 65 años, con ERC no diálisis, sin antecedentes clínicos cardiovasculares y no diabéticos. Se ha realizado una ecografía carotídea y se han obtenido los índices de Kauppila i Adrago. Se ha considerado un paciente como "calcificado" "al observar calcificación en la ecografía carotídea y/o un índice de Kauppila ≥ 6 y/o un índice de Adrago ≥ 2. Se han registrado los datos clínicos y analíticos con recogida de orina de 24 horas.

Resultados: edad: 53,5±8; 33% mujeres; Creatinina: 2,4±1; FGe por CKD-EPI: 32±12 mlx¹/17 pacientes (35%) presentaban calcificaciones. Los principales datos analíticos correspondientes a los grupos "con calcificación" vs "no calcificación" son los siguientes: sin diferencias en el FGe CKD-EPI: 32,07±14 vs 32,3±11; si existía diferencias en la edad: 58±7 vs 51±8 (p < 0,01); tensión arterial sistólica 148±19 vs 135±15 (p<0,01); P 3,82±0,6 vs 3,43±0,6 mg (p 0,05); excreción de P orina de 24h: 657±212 vs 901±320mg (p<0,01); FGF-23: 459±492 vs 258±292 (p 0,08); cociente excreción fraccional de P/FGF-23: 0,17±0,1 vs 0,29±0,25 (p 0,05). No se han observado diferencias relacionadas con otras variables como el sexo, tabaquismo activo, niveles de 25OH-D, 1-25OH-Vit D, metabolismo lipídico o parámetros inflamatorios.

Conclusiones: en un grupo de pacientes con un nivel de insuficiencia renal equivalente, una de las variables que mejor ha diferenciado a los pacientes con y sin calcificación vascular ha sido la dificultad para desprenderse de la sobrecarga de P, evidenciado por una menor excreción urinaria de P debido a una resistencia a la acción del FGF-23 (menor cociente FEF/FGF-23).

526 EXPRESIÓN GÉNICA DE LA ESFINGOMIELINASA NEUTRA 2 LEUCOCITARIA: UN BIOMARCADOR NUEVO DEL GRADO DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y DE PROPENSIÓN A CALCIFICACIÓN VASCULAR

N. CARRILLO-LÓPEZ¹, C. ULLOA-CLAVIJO², S. PANIZO³, L. MARTÍNEZ-ARIAS¹, B. MARTÍN-CARRO¹, J. MARTÍN-VIRGALA¹, AL. LÓPEZ ARANGO³, C. RODRÍGUEZ-SUÁREZ², JB. CANNATA-ANDÍA⁴, A. DUSSO¹

¹UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA), REDINREN-ISCI (OVIEDO/ESPAÑA), ²ÁREA DE GESTIÓN CLÍNICA DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO/ESPAÑA), ³UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA) (OVIEDO/ESPAÑA), ⁴UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS, INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS (ISPA), REDINREN-ISCI. DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE OVIEDO (OVIEDO/ESPAÑA)

Introducción: La inflamación sistémica es un factor de riesgo de aterosclerosis y calcificación vascular tanto en la población general sana como en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Basándonos en la identificación reciente del papel crítico de la inhibición de los aumentos en la esfingomielinasa neutra 2 (nSMasa2) en atenuar la inflamación asociada al envejecimiento, la severidad de la aterosclerosis en el raton ApoE^{-/-}, y el inicio de la calcificación de la media arterial, este estudio evaluó la sensibilidad de la expresión génica de TNFa y nSMasa2 en leucocitos circulantes como reflejo de propensión a calcificación vascular en población con y sin ERC.

Material y Método: Utilizando gradiente de ficoll, se obtuvieron células mononucleares y granulocitos circulantes de 28 pacientes no diabéticos en diálisis peritoneal (DP) y de 16 individuos con función renal normal, apareados por edad y sexo, para mediciones de expresión génica de TNFa y nSMasa2 por qPCR. Una radiografía de columna lumbar evaluó el grado de calcificación de la aorta abdominal (Índice de Kauppila -IK-) como marcador de riesgo subclínico (IK<5) y clínic (IK>5) de calcificación vascular.

Resultados: En adultos mayores de 40 años con función renal normal, los niveles de ARNm de TNFa en las células mononucleares circulantes se correlacionaron directamente con la edad (r=0,61; p<0,05; n=10). Además, los niveles de ARNm de nSMasa2 aumentaron significativamente con los incrementos en su inductor, el TNFa, tanto en individuos normales (r=0,57; p<0,02; n=16) como en pacientes en DP (r=0,56; p<0,01; n=28), avalando la contribución de aumentos en la nSMasa2 leucocitaria al grado de inflamación asociado a la edad. Más importante aún, la nSMasa2 de los granulocitos circulantes, que no se correlaciona con el TNFa granulocítico, a pesar de los aumentos significativos en los pacientes de DP con respecto a los controles normales (p<0,05), se correlacionó con IK>5 (r=0,65; p<0,05; n=11).

Conclusión: La expresión génica de TNFa y nSMasa2 en células mononucleares y granulocitos circulantes podrían considerarse biomarcadores tanto del grado de inflamación sistémica como del riesgo de calcificación vascular.

527 INTERRELACIÓN DE FRAX®, PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL (MOM) Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA (ERCA)

C. ANDRADES GÓMEZ¹, F.J. TORO PRIETO¹, C. GRANDE CABRERIZO², B. VILLACORTA LINAZA¹, MA. GUERRERO RISCOS¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO (SEVILLA);²NEFROLOGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO (SEVILLA)

Introducción: Actualmente existen herramientas que predicen el riesgo de fracturas(fx), una de ellas es el FRAX, si bien no contempla la ERC, donde las alteraciones del MOM producen importantes consecuencias clínicas y su prevención debería ser objetivo del control en ERC.

Objetivo: Evaluar el FRAX® en pacientes con ERCA y relaciones con parámetros del MOM y DMO.

Material y Método: Estudio descriptivo, prospectivo de una cohorte de pacientes en consultas ERCA durante un año, se analizaron datos demográficos, cálculo FRAX® y otros (Tabla). Análisis estadístico SPSS22.0.

Resultados: Se analizaron 59 pacientes con densitometría realizada en periodo no superior a 1 año al análisis de FRAX®. Ver tabla. Riesgo bajo de fractura mayor osteoporótica según FRAX® del 76.3 y 66.1%(sin y con DMO) y elevado 5.1 y 8.5%(sin y con DMO). Riesgo de fractura de cadera 25.4% y 30.5% con DMO. En el análisis de correlaciones FRAX cadera lo hizo de forma negativa con CKD-Epi(p<0.027) y en el límite con FRAX de fractura mayor osteoporótica(p<0.06). No fue significativo con ningún parámetro del MOM. El FRAX sin DMO correlaciona de forma positiva con Zscore columna(p<0.001) y FRAX con DMO con Zscore cuello femoral(p<0.004) y no correlación con los valores de Tscore. Los pacientes DM tenían mayor riesgo de fractura(p<0,009) en FRAX sin DMO y FRAX cadera con DMO(p<0.001). Hubo correlación negativa de DMO cuello femoral(p 0.001), pero no DMO columna en FRAX® sin DMO. Correlación positiva con iChm(p 0.001). No relación con tratamiento de MOM utilizados.

Conclusiones: En pacientes con ERCA, el FRAX infraestima aquellos pacientes con disminución de masa ósea y riesgo elevado de Opya que introduce la edad como factor en el cálculo inicial pero no lo tiene en cuenta al introducir el valor de la DMO al utilizar la Tscore. Además creemos que la introducción de eFG se hace necesaria en la ecuación, en este perfil de pacientes.

Figura 1.

Variables	Medidas expresadas en Mediana y Rango intercuartil
Sexo	Varón 59,3%
DM	35,6%
IMC	31,6 (8,2)
Eútil (años)	66 (21)
Fge (CKD-EPI) ml/min/1.73m2	20.7 (7.5)
Etiología de ERC:	
No filtrada	18,6%
N. vascular	16%
Osteoporosis cuello femoral	16,9%
Osteoporosis columna	22%
Densidad mineral ósea disminuida:	
- Cuello femoral	- 78%
- Columna	- 59,3%
Antecedentes de fx de cualquier tipo:	
	13,6%
	(3,6% vertebrales)
Ca sérico (mg/dl)	9.5 (0.6)
P sérico (mg/dl)	3.9 (1.3)
Mg sérico (mg/dl)	2.1 (0.4)
Vitamina 25 (OH) D (pg/ml)	21.9 (12.3)
Vitamina 1,25 (OH) D (pmol/l)	53.5(44)
PTH (pg/ml)	139 (89)
FGF 23 pg/ml	213 (164.2)
CAC mg/g	340 (1409)
Uso de quelantes P (%)	20.3
Uso de vitamina D activa(%)	27.1
Uso de vitamina D nutricional(%)	44.1