



## Una recerca del IUNICS (UIB-CAIB) revela nous avenços per prevenir la calcificació cardiovascular en els pacients sotmesos a diàlisi

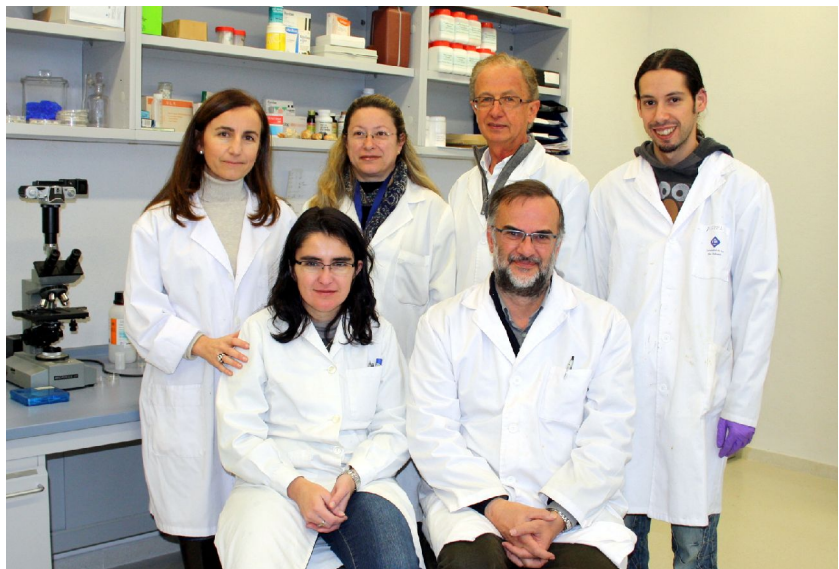
**El grup de recerca en Litiasi Renal i Biomineralització de la Universitat de les Illes Balears presenta les conclusions del projecte «Estudis sobre la prevenció del desenvolupament de calcificacions cardiovasculars en pacients dialitzats. Avaluació comparativa dels efectes del fitat i de dos bifosfonats d'aplicació clínica actual», que ha rebut el suport econòmic de la Fundació Barceló**

### Palma. Febrer de 2012

El grup de recerca en Litiasi Renal i Biomineralització, adscrit a l'Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS), centre mixt de recerca entre la Universitat de les Illes Balears i el Govern de les Illes Balears, ha demostrat l'eficàcia del tractament amb indapamida per a la prevenció de la hipercalciúria i la del fitat per prevenir les calcificacions cardiovasculars en pacients dialitzats. A més, els investigadors de la UIB han ampliat el coneixement científic sobre els aspectes fisiopatològics de les calcificacions patològiques en teixits blans i han desenvolupat noves metodologies de diagnòstic d'aquesta problemàtica

Aquests són alguns dels avenços científics que han estat possibles gràcies al projecte de recerca «Estudis sobre la prevenció del desenvolupament de calcificacions cardiovasculars en pacients dialitzats. Avaluació comparativa dels efectes del fitat i de dos bifosfonats d'aplicació clínica actual», que els investigadors del IUNICS (UIB-CAIB) varen iniciar l'any 2007 fruit del conveni subscrit entre la Universitat i la Fundació Barceló.

Aquest conveni va partir de l'interès de la Fundació Barceló per donar suport a la recerca relacionada amb alguns dels problemes detectats en pacients sotmesos a diàlisi; per exemple, l'alta freqüència d'aparició de calcificacions cardiovasculars. Entre un 40 i un 50 per cent de la població dialitzada presenta processos de calcificació arterial que genera hipertensió i augmenta el risc de patir accidents cardiovasculars. A més, la calcificació complica enormement un possible trasplantament renal en aquests pacients, ja que el teixit i els vasos que irriguen els ronyons tornen rígids i molt fràgils.



*Els investigadors del grup de recerca en Litiasi i Biomineralització, d'esquerra a dreta i de dalt a baix, Concepción Sáez-Torres, Antònia Costa, Fèlix Grases, Miquel Ferrer, Isabel Gomila i Rafel Prieto. Foto: UIB*

## Tractament

La recerca del grup de Litiasi Renal i Biomineralització, que s'ha desenvolupat entre 2007 i 2011 amb un pressupost de 150.000 euros, ha donat lloc a importants avenços per al tractament de les calcificacions patològiques. S'ha efectuat una recerca sobre l'ús de la indapamida, un compost que s'empra amb finalitats diürètiques per tractar la hipertensió, per al tractament de la hipercalciúria –concentració excessiva de calci a l'orina. En aquest sentit, s'han estudiat els efectes a curt i llarg termini del tractament de la hipercalciúria amb dosis baixes (1.5 mg/dia)



*Imatge de cristalls d'oxalat càlcic dihidrat, un compost químic que és el component d'un dels tipus de pedres de ronyó.*

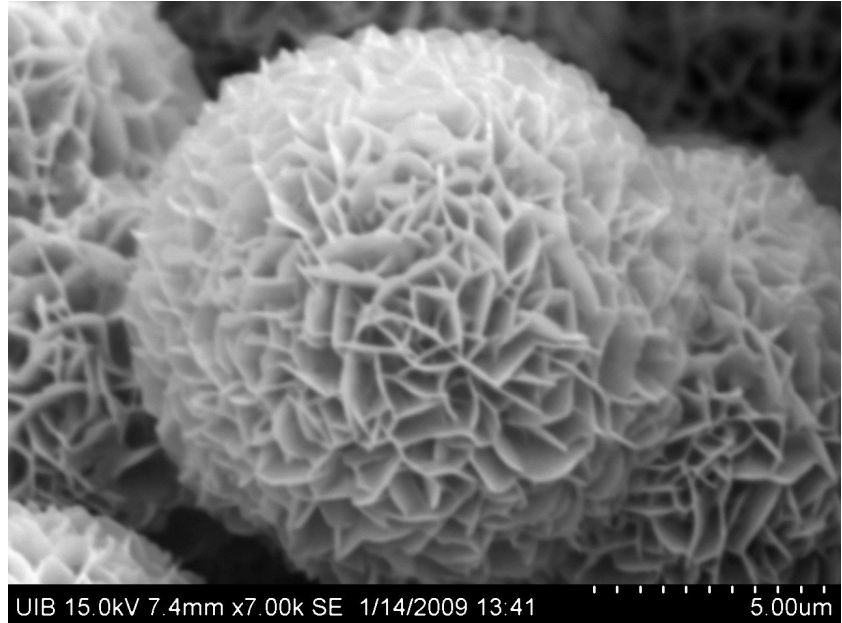
d'indapamida d'alliberament sostingut en pacients amb litiasi d'oxalat càlcic dihidrat. La investigació ha demostrat que aquest tractament permet una reducció dràstica i significativa de la calciúria (al voltant del 50 per cent) tant a curt com a llarg termini, sense que s'observin efectes secundaris aguts. Aquest estudi demostra l'eficàcia de l'ús de dosis baixes d'indapamida per a la prevenció de la litiasi renal associada a la hipercalciúria, que precisament és una de les més recidivants, és a dir, de les que més reapareixen poc temps després.

A més, els investigadors han realitzat diversos estudis que demostren l'eficàcia del fitat en la prevenció de les calcificacions cardiovasculars en pacients sotmesos a diàlisi i s'han comparat els resultats obtinguts amb els que resulten de l'ús de bifosfonats, fàrmacs que s'han associat amb el risc d'efectes adversos. Aquests estudis, que s'han efectuat a escala animal, han demostrat que el fitat exerceix una important acció inhibidora de les calcificacions cardiovasculars, molt superior a la que exhibeixen els bifosfonats. Com a conseqüència d'aquests estudis, s'han desenvolupat dues patents i s'han transferit els resultats a l'empresa biotecnològica Sanifit perquè comenci a desenvolupar els fàrmacs corresponents. Sanifit, empresa especialitzada en el desenvolupament de fàrmacs per al tractament de les malalties del calci, va començar l'any 2009 a desenvolupar un fàrmac experimental per al tractament de la malaltia cardiovascular en pacients amb insuficiència renal tractats amb diàlisi. El producte resultant, anomenat SNF472, consisteix en una teràpia d'administració intravenosa que en tan sols dos anys ha superat tots els estudis reguladors preclínic necessaris per començar en pocs mesos els assaigs clínics de fase 1. Si és així, aquest fàrmac es convertirà en el primer producte d'origen universitari a Espanya que assoleix aquest estatus.

L'esperança de vida mitjana dels pacients dialitzats és de 5,5 anys, i la principal causa de mort és la malaltia cardiovascular. De fet, la mortalitat i la freqüència d'esdeveniments cardiovasculars en aquesta població està correlacionada directament amb el grau i la velocitat de progressió de la calcificació coronària, per la qual cosa Sanifit pretén bloquejar el progrés de la calcificació aòrtica coronària mitjançant l'administració del SNF472 durant la part final de cada sessió de diàlisi, i reduir d'aquesta manera la freqüència dels esdeveniments cardiovasculars, incloent la mortalitat.

### Estudis fisiopatològics

La recerca ha aportat també aspectes molt innovadors sobre el desenvolupament de les calcificacions patològiques dels teixits blans. Els investigadors del grup de Litiasi Renal i Biomineralització de la UIB han demostrat que el sistema immunitari també exerceix un paper important en la prevenció de les calcificacions patològiques tissulars. Així, una proteïna present al plasma com és l'osteopontina s'adsorbeix – s'adhereix sobre la superfície – sobre els cristalls d'hidroxiapatita, un mineral associat a les calcificacions, de manera que els identifica



*Imatge de cristalls d'hidroxiapatita.*

perquè els macròfags –cèl·lules que s'encarreguen de fagocitar els cossos estranys de l'organisme– els puguin destruir i s'impedeixi l'aparició d'aquestes calcificacions. Així doncs, els seus estudis han revelat que l'acció conjunta d'inhibidors de la cristal·lització com el fitat –un component antioxidant i inhibidor de la formació de càlculs renals que es troba en els cereals integrals, els llegums i la fruita seca– i el sistema immunitari permeten evitar el desenvolupament de calcificacions als teixits orgànics.

Un altre estudi de l'equip encapçalat pel doctor Fèlix Grases, catedràtic de Química Analítica de la UIB i director del IUNICS (UIB-CAIB), sobre l'estructura i la composició dels dipòsits calcificats extrets de vàlvules aòrtiques humanes i de càlculs renals fosfàtics no infecciosos ha permès observar que ens ambdós casos s'identifiquen dos tipus de dipòsits clarament diferenciats. En un tipus de dipòsits s'observa un quocient de calci/fòsfor baix, amb proporcions de magnesi elevades i que correspon a fosfat càlcic amorf. El segon tipus presenta relacions calci/fòsfor elevades, amb baixes proporcions de magnesi i correspon a carboxiapatita. Això demostra que hi ha semblances importants en els corresponents mecanismes fisiopatològics de formació d'ambdues estructures.

### Millores en el diagnòstic

Pel que fa als avenços en l'àmbit dels procediments de diagnòstic, els investigadors de la UIB han desenvolupat noves metodologies que suposen una millora important dels procediments actuals. Han aconseguit desenvolupar per primera vegada un mètode analític fotomètric simple per determinar la presència de fitat a l'orina humana. La senzillesa del procediment ha permès desenvolupar un sistema de kit d'anàlisi, útil per ser emprat al laboratori clínic, que ha estat patentat. A més, han efectuat un estudi comparatiu d'un prototipus de laboratori per avaluar el risc litogen urinari amb un kit comercial que han desenvolupat amb aquesta finalitat. Aquests estudis han demostrat que aquests sistemes ofereixen una avaluació ràpida i econòmica del risc litogen global d'una orina per desenvolupar càlculs càlcics.



## Projecte de recerca

---

Títol: *Estudis sobre la prevenció del desenvolupament de calcificacions cardiovasculars en pacients dialitzats. Avaluació comparativa dels efectes del fitat i de dos bifosfonats d'aplicació clínica actual*  
Entitat finançadora: Fundació Barceló

### Grup de recerca en Litiasi Renal i Biomineralització

#### Participants

Dr. Fèlix Grases Freixedas  
(investigador principal)  
Dra. Antònia Costa Bauzà  
Dr. Rafel M. Prieto Almirall  
Dr. Joan Perelló Bestard  
Dra. Isabel Gomila Muñiz

Dr. Fernando Tur Espinosa  
Dr. Antonio Conte Visus  
Dra. Margalida Ramis Barceló  
Dr. Ramón García González  
Dra. Ana M. García Raja  
Dr. Enrique Pieras Ayala

#### Ubicació

IUNICS  
Edifici dels Serveis  
Científicotècnics i dels instituts  
universitaris de recerca  
Camps universitari  
Cra. de Valldemossa, km 7.5,  
Palma

### Publicacions

F. Grases, R. M. Prieto, P. Sanchis, C. Saus, T. de Francisco. «Role of phytate and osteopontin in the mechanism of soft tissue calcification». *Journal of Nephrology* 2008; 21: 768-775.

R. M. Prieto, I. Gomila, O. Söhnel, A. Costa-Bauzà, O. Bonnín, F. Grases. «Study of the structure and composition of aortic valve calcific deposits: etiological aspects». *Journal of Biophysical Chemistry*. 2011; 2: 19-25.

F. Grases, A. Costa-Bauzà, R. M. Prieto, I. Gomila, E. Pieras, O. Söhnel. «Non-infectious phosphate renal calculi: fine structure, chemical and phase composition». *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2011; 71: 407-412.

A. Costa-Bauzà, F. Grases, I. Gomila, A. Rodríguez, R. M. Prieto, F. Tur. «A simple and rapid colorimetric method for determination of phytate in urine». *Urological Research*, (acceptat per a publicació).

F. Grases, A. Costa-Bauzà, R.M. Prieto, M. Arrabal, T. de Haro, J. A. Lancina, C. Barbuzano, S. Colom, J. Riera, J. Perelló, B. Isern, P. Sanchis, A. Conte, F. Barragan, I. Gomila. «Urinary lithogenesis risk tests: comparison of a commercial kit and a laboratory prototype test». *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2011; 45: 312-318.

D. Alonso, E. Pieras, P. Pizá, F. Grases, R. M. Prieto. «Effects of short and long-term indapamide treatments on urinary calcium excretion in patients with calcium oxalate dihydrate urinary stone disease: a pilot study». *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2012 (en premsa).

### Patents

F. Grases, J. Perelló, F. Tur, A. Costa-Bauzà, R. M. Prieto, I. Gomila. *Composició de líquido de diàlisi*. Patent n. P200802363. País: Espanya. Data: 06/08/2008

F. Grases, J. Perelló, F. Tur, A. Costa-Bauzà, R. M. Prieto, I. Gomila. *Composition of dialysis liquid comprising crystallization inhibitor substances*. Patent n. PCT/ES2009/070156. País: EUA i altres. Data: 14/05/2009

A. Costa-Bauzà, F. Grases, R. M. Prieto, I. Gomila. *Procedimiento para la determinación de inositoles fosfato y su adaptación como kit*. Patent n. P201230001. País: Espanya. Data: 02/01/2012.