

## Original

## Sesión de hemodiálisis: la tormenta perfecta para la calcificación vascular

Miguel Seras<sup>a</sup>, Ángel Luis Martín de Francisco<sup>a,\*</sup>, Celestino Piñera<sup>a</sup>, Simón Gundin<sup>b</sup>,  
Marta García-Unzueta<sup>b</sup>, Maria Kislikova<sup>a</sup>, Zoila Albines<sup>a</sup>, Mara Serrano<sup>a</sup>  
y  
Manuel Arias<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>b</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2014

Aceptado el 17 de marzo de 2015

On-line el 7 de julio de 2015

#### Palabras clave:

Calcificación vascular

Enfermedad renal crónica

Hemodiálisis

### R E S U M E N

**Introducción:** La calcificación vascular (CV) asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) es un fenómeno estrechamente ligado a las alteraciones en el metabolismo mineral óseo. Existen muchos factores implicados, entre ellos los fármacos empleados en el tratamiento de la ERC. Algunos estudios *in vitro* señalan que las alteraciones electrolíticas y ácido-básicas que tienen lugar durante la sesión de hemodiálisis (HD) pueden jugar un papel clave en el proceso de CV.

**Métodos:** Analizamos las alteraciones electrolíticas y ácido-básicas que tienen lugar durante la sesión de HD en 26 pacientes, empleando de forma aleatorizada concentraciones de calcio en el líquido de diálisis de 1,25 o 1,5 mM.

**Resultados:** En todos los pacientes, independientemente del baño de calcio empleado, se produce una ganancia de calcio. En el grupo de pacientes dializados con baño de calcio 1,5 mM, el 100% finaliza la sesión con valores de calcio sérico > 1,3 mM, mientras que en el de 1,25 mM, esto solo ocurre en el 15%. Al inicio de la sesión, esta ganancia de calcio coincide con niveles de fósforo aún no controlado. Además, en todos los pacientes se observa una alcalinización progresiva: el 50% finaliza la sesión con cifras de bicarbonato > 30 mM y el 23% con pH > 7,5.

**Conclusiones:** Durante la sesión de HD se producen cambios electrolíticos y ácido-básicos inductores de CV: ganancia de calcio y alcalinización en presencia de fósforo sérico inicialmente elevado. Son necesarios estudios con modelos cinéticos de ganancia de calcio y alcalinización diferentes a los actuales.

© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [angelmartindefrancisco@gmail.com](mailto:angelmartindefrancisco@gmail.com) (Á.L. Martín de Francisco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.015>

0211-6995/© 2015 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Haemodialysis session: The perfect storm for vascular calcification

### ABSTRACT

#### Keywords:

Vascular calcification  
Chronic kidney disease  
Hemodialysis

**Introduction:** Vascular calcification (VC) associated to chronic kidney disease (CKD) is a complex phenomenon closely related to mineral bone metabolism disorders. Many are the factors implicated, as the drugs used in the treatment of CKD. Some *in vitro* studies suggest that electrolyte and acid-base disorders induced by hemodialysis (HD) may play a key role in VC.

**Methods:** We analyzed electrolyte and acid-base disorders that occur during an HD session in 26 patients randomly assigned to 1,25 mM or 1,5 mM calcium bath.

**Results:** There is a calcium load in all the patients, independently of calcium bath concentration or basal serum calcium levels. At the end of the session, 100% of the patients dialyzed with 1,5 mM calcium bath have calcium serum levels > 1,3 mM. However, this only occurs in 15% of the patients dialyzed with 1,25 mM calcium bath. During this calcium load, phosphorus levels persist uncontrolled. Besides, there is a progressive alkalization in all the patients. In the end of the session 50% have serum bicarbonate > 30 mM and 23% pH > 7,5.

**Conclusions:** During HD sessions occur electrolyte and acid-base disorders that induce VC: Calcium load and alkalization in presence of elevated phosphorus levels. It is necessary to perform studies with kinetic models of calcium load and alkalization different from the actual ones.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La calcificación vascular (CV), proceso inherente al envejecimiento, se ve influida por múltiples factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad o la dislipidemia, entre otros<sup>1</sup>. En la población general, la CV tiene lugar en la capa íntima arterial<sup>2</sup>, afectando principalmente a arterias centrales (aorta y sus ramas) y va ligada a la aterosclerosis sistémica<sup>3</sup>.

Los eventos cardiovasculares suponen la primera causa de morbimortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>4</sup>. En estos pacientes, se han descrito 2 patrones de CV: predominantemente intimal y predominantemente medial. Hay sin embargo, mucho debate con respecto a las diferencias entre la calcificación de la íntima y la media. No hay evidencia definitiva para señalar que la calcificación aislada de la media sea distinta de la calcificación que se produce en la historia natural de la aterosclerosis, ni tampoco una prueba definitiva en contra<sup>5,6</sup>. Lo que sí es cierto es que está estrechamente asociado al entramado de alteraciones metabólicas y biológicas que acompañan a la ERC<sup>7,8</sup>, entre las que destaca la enfermedad mineral ósea renal. Dicha entidad implica alteraciones en el metabolismo del calcio, el fósforo<sup>9</sup>, la vitamina D<sup>10,11</sup>, el FGF23-Klotto y la hormona paratiroidea<sup>12</sup> (PTH). A ellos hay que añadir alteraciones biológicas como disfunciones en la producción de inhibidores de la calcificación por las células musculares lisas, inflamación crónica<sup>13</sup>, etc. En conjunto, estos factores inducen cambios fisicoquímicos en el músculo liso de la pared arterial, promoviendo su transformación en osteoblastos<sup>14</sup> y el depósito de hidroxilapatita. Clásicamente se ha empleado el producto  $[Ca] \times [P]$  para determinar el riesgo de CV en los pacientes renales<sup>15</sup>.

No obstante, algunos estudios *in vitro* demuestran que para productos  $[Ca] \times [P]$  estables, son las concentraciones individuales de cada elemento las determinantes en el desarrollo de CV<sup>16</sup>.

Hasta la fecha, todos los esfuerzos terapéuticos han ido dirigidos al control metabólico de estas alteraciones (captadores de fósforo<sup>17</sup>, derivados de la vitamina D<sup>18</sup> y calcimiméticos<sup>19</sup>, fundamentalmente) y de los factores de riesgo clásicos, con resultados diversos y contradictorios. Aunque algunos de estos tratamientos pueden retrasar la progresión, ninguno ha demostrado ser capaz de revertir la CV<sup>20,21</sup>.

En comparación con estadios precoces, los pacientes con ERC tratados mediante hemodiálisis (HD) presentan un incremento de la morbimortalidad cardiovascular<sup>22</sup>, coincidiendo con alteraciones metabólicas óseas más acusadas y mayor grado de CV<sup>23,24</sup>. Además de todos los mecanismos citados previamente, los cambios bioquímicos que se producen durante la HD podrían jugar un papel importante en el desarrollo tan marcado de CV<sup>25</sup>. De hecho, estudios *in vitro* utilizando aorta de rata indican que cambios en las concentraciones de calcio y fósforo junto a la alcalinización son factores precipitantes de la CV<sup>16,26</sup>. Se conoce, asimismo, que la acidosis protege contra la CV<sup>27</sup>, por lo que la elevación del pH puede tener un efecto opuesto favorecedor.

## Objetivos

El objetivo de este estudio es analizar los cambios bioquímicos en los parámetros del metabolismo mineral y equilibrio ácido-base que tienen lugar durante la HD.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Estudiamos los cambios en el metabolismo mineral y ácido-base que ocurren durante la sesión de HD de forma prospectiva. Seleccionamos a 26 pacientes estables con ERC que acuden a HD 3 veces por semana a nuestro centro hospitalario. Edad media  $73,15 \pm 12,56$  años y 57,69% de hombres. Tiempo en HD: 1.871 días (desviación estándar [DE] 2.516,82 días; rango: 45-12.325 días). Durante la sesión no se autorizó la administración de medicación que interfiriera con el metabolismo mineral, ni cambios ácido-base. Todos los pacientes aceptaron participar en el estudio mediante consentimiento informado.

Trece pacientes (50%) fueron aleatoriamente dializados con concentración de calcio en el baño de diálisis de 1,25 mM. En los otros 13 pacientes, fue de 1,5 mM. Otras concentraciones en el líquido de diálisis similares a ambos grupos fueron: bicarbonato 35 mM, magnesio 0,5 mM, potasio 1,5 mM y sodio 140 mM.

Todos los pacientes fueron dializados convencionalmente durante 4 h con Helixona® de alto flujo (Fx CorDiax 80®, Fresenius Medical Care. AG, Bad Homburg, Alemania) con coeficiente de ultrafiltración de 64 mL/h/mmHg o con Evodial® (HeprAN Gambro) con coeficiente de ultrafiltración 50 mL/h/mmHg.

### Parámetros bioquímicos estudiados

Tomamos muestras de sangre al inicio de la sesión y posteriormente a los 15, 30, 60 y 120 min y a las 4 h, coincidiendo con el fin de la sesión para evaluar los cambios producidos en las variables de metabolismo mineral y ácido-base durante el transcurso de la sesión de HD.

El calcio iónico normalizado por pH ( $\text{Ca}^{++}$ ) y el pH fueron cuantificados en sangre mediante potenciometría directa con electrodo ión-selectivo (Autoanalizador ABL80 FLEX). Determinamos la creatinina, la urea, el fósforo, el magnesio, el bicarbonato mediante colorimetría (Autoanalizador ADVIA 2400. Siemens). Además, determinamos niveles de PTH intacta en la muestra basal y final por inmunoanálisis (Autoanalizador ISYS, IDS).

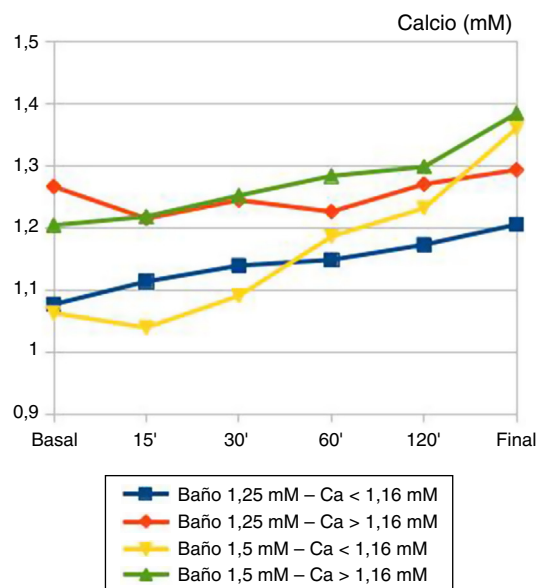
El producto calcio-fósforo se expresa en  $\text{mg}^2/\text{dL}^2$ , convirtiendo los valores obtenidos de calcio iónico de mM a  $\text{mg}/\text{dL}$  según el peso molecular del calcio ( $\text{Ca}^{++}$  1 mM = 4  $\text{mg}/\text{dL}$ ).

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media y DE y 95% de intervalo de confianza. El análisis estadístico se realizó mediante t de Student para datos independientes y test de chi-cuadrado.

## Resultados

Clasificamos a los 26 pacientes según el calcio basal en hipovs. normocalcémicos, tomando como referencia el límite inferior de la normalidad de  $\text{Ca}^{++}$  de nuestro laboratorio (rango: 1,16-1,3 mM). Los límites de la normalidad de fosfatemia



**Figura 1 – Evolución temporal del calcio iónico (mM) plasmático durante la sesión de hemodiálisis. Pacientes agrupados según calcio iónico basal y baño de calcio empleado. El 100% de los pacientes dializados con baño de  $\text{Ca}^{++}$  1,5 mM finaliza la sesión con cifras plasmáticas > 1,3 mM, independientemente de la calcemia basal, mientras que en aquellos con baño de  $\text{Ca}^{++}$  1,25 mM solo lo hace el 15% ( $p < 0,001$ ).**

empleados son 2,5-4,5  $\text{mg}/\text{dL}$ . Las características principales de la muestra pueden observarse en la tabla 1, agrupando los pacientes en función del baño de calcio empleado o de la calcemia basal. No se aprecian diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, días en HD, ultrafiltración, baño de calcio empleado ni tipo de acceso vascular.

En la tabla 2 se muestran los valores basales y finales de los diferentes parámetros según calcio basal y baño de calcio empleado. En la tabla 3 se muestra el incremento global de cada parámetro evaluado, que corresponde a la diferencia entre las cifras medias finales y basales. Todos los resultados se expresan como media y DE.

En las figuras 1-5 puede verse gráficamente la evolución temporal del calcio (mM), el fósforo ( $\text{mg}/\text{dL}$ ), el producto  $\text{Ca} \times \text{P}$  ( $\text{mg}^2/\text{dL}^2$ ), el bicarbonato (mM) y el pH de los pacientes, agrupados por calcio basal (mayor o menor de 1,16 mM) y baño de calcio (1,25 o 1,5 mM). Describimos a continuación las alteraciones de cada uno de los parámetros analizados por separado.

### Calcio iónico

Independientemente de las cifras basales de calcio o del baño de calcio empleado, existe en ambos grupos un incremento de la calcemia al terminar la diálisis (tabla 2). A lo largo de la sesión se produce un incremento progresivo y uniforme (fig. 1) que es significativamente superior en el grupo de pacientes dializados con baño de  $\text{Ca}^{++}$  1,5 mM ( $0,23 \pm 0,08$  vs.  $0,08 \pm 0,09$ ;  $p < 0,001$ ) (tabla 3). En este grupo, el 100% de los pacientes finaliza con cifras plasmáticas > 1,3 mM, independientemente de la calcemia basal, mientras que en pacientes dializados

**Tabla 1 – Características de los pacientes agrupados según calcemia basal**

	Baño de calcio		Calcemia basal	
	1,25 mM	1,5 mM	< 1,16 mM	> 1,16 mM
n	13	13	13	13
Mujer/Hombre	6/7	5/8	7/6	4/9
Baño Ca <sup>++</sup> 1,25 mM	X	X	7	6
Baño de Ca <sup>++</sup> 1,5 mM	X	X	6	7
Edad (años)	70,23 ± 16,18	76,08 ± 6,95	72 ± 13,13	74,31 ± 12,38
Días en HD	2.410,92 ± 3.323,29	1.331,08 ± 1.233,21	1.114,23 ± 1.432,07	2.627,77 ± 3.147,22
UF (mL)	18.54,58 ± 830,59	2.002,50 ± 720,95	2.075,18 ± 543,13	1.804,46 ± 915,19
FAVI / CVC	6/7	7/6	4/9	9/4

La edad, los días en hemodiálisis y la ultrafiltración se expresan como media ± desviación estándar. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguna de las variables.

CVC: catéter venoso central; FAVI: fistula arteriovenosa.

**Tabla 2 – Cifras medias basales y finales de calcio iónico, fósforo, producto Ca<sup>++</sup> × P, pH, bicarbonato, magnesio y PTH**

		Baño de calcio		Calcemia basal	
		1,25 mM	1,5 mM	< 1,16 mM	> 1,16 mM
Calcio (mM)	Basal	1,17 ± 0,14	1,14 ± 0,09	1,07 ± 0,08	1,23 ± 0,08
	Final	1,25 ± 0,09 <sup>a</sup>	1,37 ± 0,04 <sup>a</sup>	1,28 ± 0,10	1,34 ± 0,08
Fósforo (mg/dL)	Basal	5,05 ± 1,74	5,04 ± 1,70	5,08 ± 1,55	5 ± 1,87
	Final	2,01 ± 0,68	2,55 ± 0,82	2,31 ± 0,78	2,25 ± 0,83
Ca <sup>++</sup> × P (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	Basal	23,89 ± 9,22	22,73 ± 7,2	21,86 ± 6,90	24,76 ± 9,25
	Final	10,10 ± 3,84 <sup>a</sup>	13,99 ± 4,41 <sup>a</sup>	11,94 ± 4,55	12,15 ± 4,65
pH	Basal	7,38 ± 0,06	7,38 ± 0,06	7,37 ± 0,06	7,39 ± 0,06
	Final	7,48 ± 0,04	7,45 ± 0,06	7,46 ± 0,04	7,47 ± 0,06
Bicarbonato (mM)	Basal	24,88 ± 3,31	25,82 ± 3,57	25,59 ± 3,9	25,12 ± 2,97
	Final	29,84 ± 2,01	29,98 ± 2,38	29,89 ± 2,66	29,92 ± 1,62
Magnesio (mg/dL)	Basal	2,43 ± 0,39	2,32 ± 0,42	2,38 ± 0,43	2,38 ± 0,39
	Final	1,97 ± 0,17	2,04 ± 0,24	2 ± 0,23	2,01 ± 0,18
PTHi (pg/mL)	Basal	574,69 ± 379,75 <sup>a</sup>	321,15 ± 244,46 <sup>a</sup>	441 ± 293,44	454,85 ± 390,61
	Final	496,23 ± 400,61 <sup>a</sup>	229,62 ± 236,18 <sup>a</sup>	296,31 ± 338,36	429,54 ± 361,48

Expresado como media y desviación estándar.

<sup>a</sup> Agrupados por baño de calcio empleado, se aprecian diferencias estadísticamente significativas en las cifras de calcio final ( $p < 0,001$ ), Ca<sup>++</sup> × P final ( $p = 0,02$ ), PTHi basal ( $p = 0,05$ ) y PTHi final ( $p = 0,05$ ). Agrupados por calcemia basal, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables.

con baño de Ca<sup>++</sup> 1,25 mM solo lo hace el 15% ( $p < 0,001$ ). El incremento de calcio global fue significativamente mayor en aquellos pacientes con calcio basal < 1,16 mM ( $0,2 ± 0,11$  vs.  $0,11 ± 0,11$ ;  $p = 0,03$ ) (tabla 3). Por último, independientemente

del acceso vascular empleado o de la fosfatemia basal, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ni en el incremento de la calcemia ni en las cifras medias de calcio sérico final.

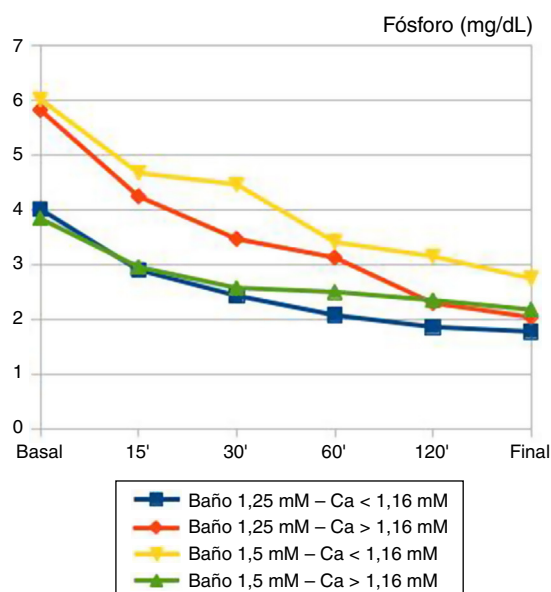
**Tabla 3 – Variaciones de calcio iónico, fósforo, producto Ca<sup>++</sup> × P, bicarbonato, pH y magnesio, desde el inicio hasta el final de la sesión de hemodiálisis, según baño y calcemia basal**

	Baño de calcio		Calcemia basal	
	1,25 mM	1,5 mM	< 1,16 mM	> 1,16 mM
Δ Ca <sup>++</sup> (mM)	0,08 ± 0,09 <sup>1</sup>	0,23 ± 0,08 <sup>a</sup>	0,2 ± 0,11 <sup>b</sup>	0,11 ± 0,11 <sup>b</sup>
Δ P (mg/dL)	-3,04 ± 1,36	-2,48 ± 1,15	-2,78 ± 0,89	-2,75 ± 1,59
Δ Ca <sup>++</sup> × P (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	-13,79 ± 7,09 <sup>a</sup>	-8,74 ± 4,17 <sup>a</sup>	-9,92 ± 3,37	-12,61 ± 8,13
Δ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM)	4,95 ± 2,03	4,15 ± 2,39	4,30 ± 2,05	4,81 ± 2,41
Δ pH	0,10 ± 0,08	0,07 ± 0,07	0,09 ± 0,06	0,08 ± 0,09
Δ Mg <sup>++</sup> (mg/dL)	-0,46 ± 0,33	-0,28 ± 0,27	-0,38 ± 0,35	-0,37 ± 0,27
Δ PTH (pg/mL)	-78,46 ± 245,44	-91,54 ± 227,45	-144,69 ± 244	-25,31 ± 211,68

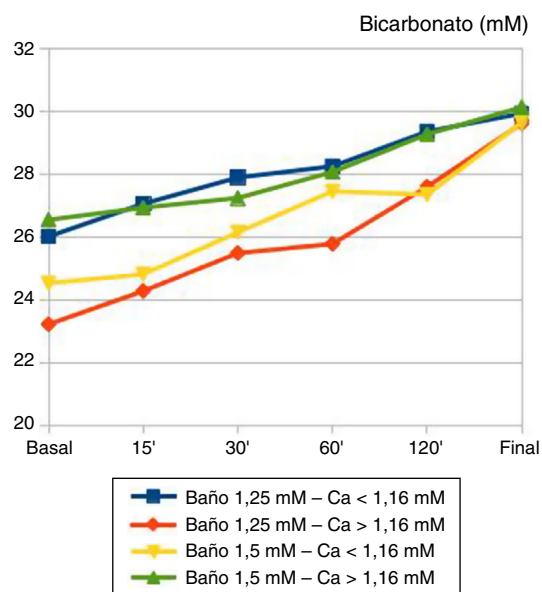
Expresado como media y desviación estándar.

<sup>a</sup> Agrupados por baño de calcio, se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el incremento de calcio ( $p < 0,001$ ) y el descenso del Ca<sup>++</sup> × P ( $p = 0,04$ ).

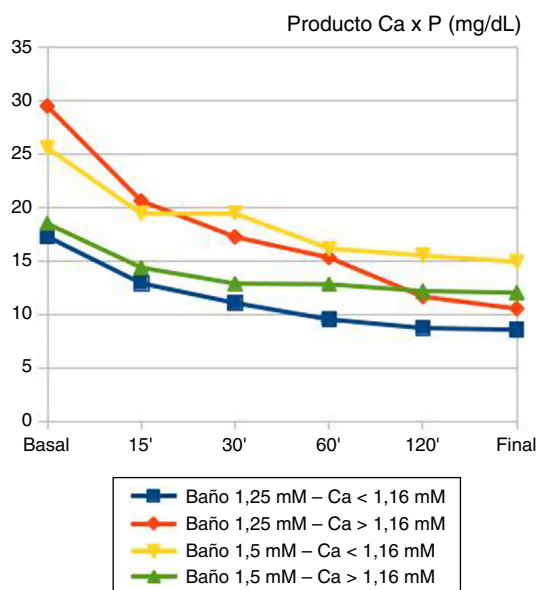
<sup>b</sup> Agrupados por calcemia basal, solo se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el incremento de calcio ( $p = 0,03$ ).



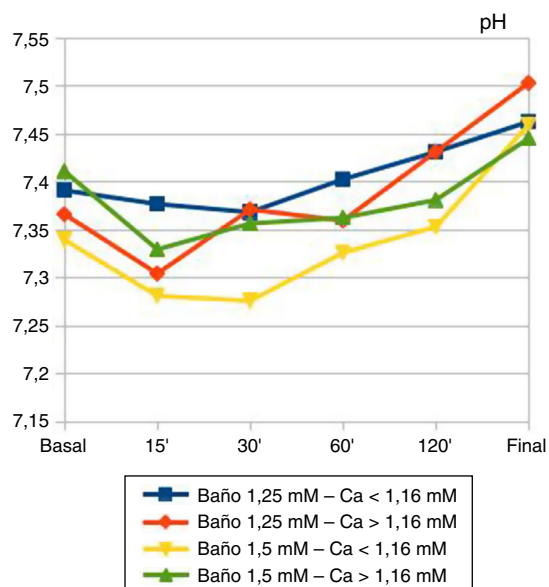
**Figura 2** – Evolución temporal del fósforo plasmático (mg/dL) durante la sesión de hemodiálisis. Pacientes agrupados según calcio basal y baño de calcio empleado. No se aprecian diferencias significativas independientemente del baño de calcio empleado o la calcemia basal.



**Figura 4** – Evolución temporal del bicarbonato plasmático (mM) durante la sesión de hemodiálisis. Pacientes agrupados según calcio basal y baño de calcio empleado. Independientemente del calcio basal o del baño de calcio empleado, no se apreciaron diferencias significativas ni en los valores basales ni finales. El 50% de los pacientes finaliza la sesión con cifras de bicarbonato basal > 30 mM.



**Figura 3** – Evolución temporal del producto  $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$  ( $\text{mg}^2/\text{dL}^2$ ) plasmático durante la sesión de hemodiálisis. Pacientes agrupados según calcio basal y baño de calcio empleado. Aquellos dializados con baño  $\text{Ca}^{++}$  1,25 mM presentan productos  $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$  finales significativamente más bajos ( $10,1 \pm 3,84$  vs.  $13,99 \pm 4,41$ ;  $p = 0,02$ ). En este grupo, el descenso del producto  $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$  es significativamente mayor ( $-13,79 \pm 7,09$  vs.  $-8,74 \pm 4,17$ ;  $p = 0,04$ ).



**Figura 5** – Evolución temporal del pH plasmático durante la sesión de hemodiálisis. Pacientes agrupados según calcio basal y baño de calcio empleado. Independientemente del calcio basal o del baño de calcio empleado, no se apreciaron diferencias significativas ni en los valores basales ni finales. De forma global, el 23% de los pacientes finaliza la sesión con  $\text{pH} > 7,5$ .

## Fósforo

Independientemente del calcio basal o del baño de calcio empleado, no se observaron diferencias significativas en cuanto a niveles de fósforo basal ni final (tabla 2). Durante la sesión se produce un descenso progresivo, que es más acusado en las primeras horas de diálisis (fig. 2). No se apreciaron diferencias significativas en el descenso global de fósforo (tabla 3). Como hemos comentado previamente, independientemente del fósforo basal (rango normal: 2,5-4,5 mg/dL) no observamos diferencias significativas en cuanto a niveles de calcio sérico final, ni incremento del calcio.

## Producto $Ca \times P$

Independientemente del calcio basal o del baño de calcio empleado, no se observaron diferencias significativas en cuanto al producto fosfocálcico basal (tabla 2). A lo largo de la sesión se produce una caída que es más acusada en la primera hora (fig. 3). Aquellos dializados con baño  $Ca^{++}$  1,25 mM presentaron productos  $Ca^{++} \times P$  finales significativamente más bajos ( $10,1 \pm 3,84$  vs.  $13,99 \pm 4,41$ ;  $p=0,02$ ). Además, en este grupo el descenso global del producto  $Ca^{++} \times P$  fue significativamente superior ( $13,79 \pm 7,09$  vs.  $8,74 \pm 4,17$ ;  $p=0,04$ ) (tabla 3).

## Bicarbonato y pH

Independientemente del calcio basal o del baño de calcio empleado, no se apreciaron diferencias significativas ni en los valores basales ni en los finales (tabla 2). A lo largo de la sesión se produce un aumento progresivo del bicarbonato (fig. 4). El pH desciende inicialmente en los primeros 30 min y posteriormente se produce alcalinización (fig. 5). De forma global, el 50% de los pacientes finaliza la sesión con cifras de bicarbonato basal  $> 30$  mM y el 23% con  $pH > 7,5$ . El incremento global de bicarbonato y la alcalinización fueron similares independientemente del calcio basal o del baño de calcio empleado (tabla 3).

## Magnesio

Independientemente del calcio basal o del baño de calcio empleado, no se apreciaron diferencias significativas ni en los valores basales ni finales (tabla 2). Durante la sesión se produce un descenso homogéneo en todos los grupos, sin apreciarse diferencias significativas (tabla 3).

## Hormona paratiroidea intacta

Los niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi) basal y final resultaron más bajos en pacientes dializados con baño de calcio 1,5 mM (PTHi basal:  $574 \pm 379,75$  vs.  $321,15 \pm 244,46$ ;  $p=0,05$ ) (PTHi final:  $496,23 \pm 400,61$  vs.  $229,62 \pm 236,18$ ;  $p=0,05$ ) (tabla 2). Sin embargo, no se apreciaron diferencias en cuanto a las variaciones de PTH con relación al baño de calcio empleado o la calcemia basal (tablas 2 y 3).

## Discusión

En el presente trabajo analizamos los cambios producidos durante la HD con relación al calcio, fósforo, magnesio, pH y bicarbonato. La inducción de alcalinización, junto con el ascenso del calcio sérico en presencia de hiperfosfatemia en las fases iniciales de la HD, constituye un ambiente perfecto para el desarrollo de CV.

Los mecanismos fisicoquímicos responsables de la CV han sido estudiados *in vitro*. Lomashvili<sup>16</sup> demostró que la calcificación de aortas de rata *in vitro* requiere la elevación de calcio y fósforo, pero no está relacionada con el producto fosfocálcico. Asimismo, de Solis et al. observaron que la calcificación también está potenciada por la alcalinización en presencia de suero urémico y aún más con la alcalinización del medio extracelular (pH de 7,42-7,53)<sup>26</sup>. Además, comprobaron en estudios *in vivo* que la calcificación aórtica fue significativamente más elevada en los animales alcalinizados. Y esto es precisamente lo que ocurre durante la HD y lo que hemos observado en este estudio. Durante la sesión se producen estos cambios fisicoquímicos que pudieran ser responsables, junto a otros factores, del desarrollo de CV. Se trata de la «tormenta bioquímica perfecta» con elevación del calcio y alcalinización a pesar de una reducción progresiva del producto fosfocálcico. En muchos pacientes la normalización del fósforo no se consigue hasta pasadas 2 h de HD, lo que añade un factor más como es la hiperfosfatemia de las primeras horas. Podríamos también considerar aún más crítico lo que ocurre posdiálisis, ya que a las 2 h hay un rebote del fósforo de hasta un 40%. A ello podríamos añadir, asimismo, que con las concentraciones de magnesio empleadas en el líquido de diálisis (0,5 mM) se produce durante la HD una disminución de los valores séricos de magnesio (tablas 2 y 3), lo que podría acentuar aún más la «tormenta perfecta» de esa calcificación durante la sesión de HD. Varios estudios, tanto *in vitro* como en animales, han señalado un efecto protector del magnesio en la CV a través de múltiples mecanismos, y los estudios clínicos demuestran la evidencia de este efecto protector del magnesio sobre la CV<sup>28,29</sup>.

En nuestro estudio hemos utilizado concentraciones en el líquido de diálisis de 35 mM de bicarbonato, con elevación del bicarbonato plasmático desde  $25,35 \pm 3,4$  hasta  $29,91 \pm 2,16$  mM y del pH desde  $7,38 \pm 0,06$  basal hasta  $7,47 \pm 0,05$  final, con elevación por encima de 7,50 en el 23% de los pacientes (independientemente del baño de calcio empleado). Son valores similares o incluso más elevados que el grado de alcalinización que aumenta la calcificación en aortas de rata *in vitro*<sup>16,26</sup>. Uno de los aspectos más discutibles de este estudio es por qué si durante la diálisis se reduce el producto fosfocálcico se puede sostener la idea de que la diálisis induce CV. En los estudios de Lomashvili se variaron las concentraciones de  $Ca^{++}$  y P inversamente para mantener un producto  $[Ca^{++}] \times [P]$  constante y se observó que la CV aumentaba directamente con la elevación del calcio a pesar de un descenso del fósforo. Es decir, que la calcificación no está en función del producto fosfocálcico, sino que depende más de las concentraciones individuales de calcio y fósforo.

Si la hipótesis de la CV durante la HD es razonable, deberíamos avanzar en cómo controlar los factores fisicoquímicos

responsables. O dicho de otra forma: cómo evitar que los factores precipitantes coincidan al mismo tiempo. El primer cambio tendría que ver con la concentración de calcio en el baño de diálisis. Los cambios que ocurren durante la diálisis en el calcio sérico dependen de la concentración sérica inicial, del volumen de ultrafiltración y de la concentración de calcio en el líquido de diálisis. La cinética del calcio durante la sesión de HD ha sido ya estudiada por diversos autores, tanto con diferentes concentraciones de calcio en el baño como con diferentes técnicas de HD<sup>30,31</sup>. El calcio sérico aumenta a 1,32 y 1,45 mM durante las sesiones de HD con concentraciones de calcio en el líquido de diálisis de 1,25 y 1,5 mM, respectivamente. Por el contrario, en pacientes con calcemias en el rango normal, el balance de calcio es neutral o negativo con concentraciones en el líquido de diálisis de 1,25 mM<sup>32</sup>, aunque, como en nuestro estudio, en pacientes con calcio basal bajo puede aumentar el calcio iónico durante la diálisis con esta concentración de 1,25 mM. En realidad, las guías KDIGO proponen concentraciones de calcio en el líquido de diálisis entre 1,25 y 1,50 mM<sup>33</sup> con la base teórica de que una concentración de 1,25 mM supone un balance de calcio neutral. Sin embargo, Gotch et al. demostraron con 2 modelos cinéticos resultados muy diferentes. Analizando el transporte de calcio a través del dializador durante la diálisis, observaron que cada sesión induce un transporte de calcio superior a 500 mg. En el análisis cinético de la absorción intestinal de calcio en 320 pacientes en HD, concluye el estudio de Gotch una fuerte dependencia de la absorción de calcio de las dosis de análogos de vitamina D y mucho menos del calcio ingerido. La conclusión más trascendente para nuestro estudio sobre la eventual CV durante la HD es que un 70% de los pacientes que reciben quelantes cálcicos y entre un 20-50% de los que ingieren quelantes no cálcicos requieren una concentración de calcio en el líquido de diálisis inferior a 1,25 mM para prevenir el acúmulo de calcio a largo plazo<sup>34,35</sup>. Hay que considerar, no obstante, que el concepto ganancia de calcio pudiera ser no acertado, debido a que el calcio plasmático es la consecuencia de factores involucrados en el «balance» y en la «homeostasis» del calcio. Los cambios en el pH modifican el Ca<sup>++</sup> iónico y la alcalosis disminuye el Ca<sup>++</sup> libre, aumentando la unión del Ca<sup>++</sup> a la albúmina. Además, hay que tener en cuenta que la PTH libera calcio del hueso. En nuestro estudio analizamos calcio iónico y, por consiguiente, la elevación no depende del calcio ligado a la albúmina. Por otra parte, ya que la PTH desciende, no sería responsable de un aumento de la liberación del calcio óseo de manera que, de acuerdo con las observaciones de Gotch<sup>34,35</sup>, hay un transporte de calcio durante la diálisis que puede favorecer el proceso de calcificación, si bien el descenso del fósforo pudiera tener cierto efecto protector. Todo ello significa que la concentración de calcio en el líquido de diálisis debería individualizarse<sup>36</sup> y, si queremos evitar la ganancia de calcio en la sesión de diálisis, deberíamos considerar asimismo las medidas que aumenten la absorción intestinal de calcio (vitamina D o Ca<sup>++</sup> oral) para mantener un balance neutro.

Durante la HD hay un descenso del fósforo plasmático a medida que difunde a través del dializador. Este descenso en plasma, en HD convencional, llega a un nadir aproximadamente en la primera hora y luego es más estable como vemos en nuestro estudio<sup>37,38</sup>. Ello parece ser debido a la cinética del fosfato en respuesta al descenso extracelular dependiente de

su concentración prediálisis<sup>39</sup>. Por tanto, durante la primera hora y media podríamos programar individualizadamente la diálisis, de suerte que evitáramos la ganancia cálcica mientras el fósforo sérico aún no haya alcanzado el nadir. Si a ello unimos la ausencia de alcalinización con concentraciones en el baño de diálisis de bicarbonato similares a las concentraciones prediálisis o ligeramente superiores, evitaríamos la coincidencia de «alcalinización + ganancia de calcio + hiperfosfatemia», lo que unido a un descenso del magnesio es una «tormenta perfecta» para la CV.

La hipótesis de que la práctica de sesiones de HD puede inducir CV se apoya también en que los pacientes que se encuentran en diálisis tienen de 2 a 5 veces más calcificación arterial coronaria que aquellos correspondientes a su edad. Asimismo, es cierto también que el hecho de que la calcificación coronaria se correlacione muy estrechamente con el número de años en HD también pudiera ser debido a la duración de la ERC o a tratamientos largos con inductores de calcificación, como quelantes cálcicos o compuestos de vitamina D<sup>40,41</sup>.

El presente estudio tiene algunas debilidades. La más importante es que se asume que los cambios bioquímicos realizados *in vitro* e *in vivo* son aplicables a pacientes durante la sesión de HD. Hay factores biológicos que lógicamente intervienen en la prevención de la CV que no hemos analizado<sup>42-47</sup>. Serían necesarios, no obstante, estudios dirigidos al estudio de la calcificación durante el proceso de HD, además de los que ya existen durante la evolución de la ERC. Otra de las debilidades del estudio es la ausencia de gasometría. Existe un descenso del pH a los 15 min de iniciada la sesión que teóricamente podría tener un efecto «protector» de la calcificación<sup>27</sup>. Se trata de un efecto transitorio que, al coincidir con la elevación del bicarbonato, lógicamente se relaciona con la pCO<sub>2</sub>. En estudios sobre la función ventilatoria durante la HD con bicarbonato encontraron cambios similares que se explican por una mayor elevación de la pCO<sub>2</sub> que del bicarbonato<sup>48</sup>. Sin embargo, como en nuestro trabajo, estos autores también observan una progresiva alcalinización durante la sesión de HD.

En conclusión, en todos los estudios sobre la CV en pacientes con ERC, incluidas guías internacionales<sup>33</sup>, se analizan factores tradicionales y no tradicionales, con especial énfasis en el proceso celular activo que se produce con transformación osteogénica y formación de hidroxapatita en relación con alteración en factores inhibidores de la calcificación. La hiperfosfatemia y especialmente la responsabilidad de los captadores cálcicos en el desarrollo de la CV ocupan multitud de artículos que defienden el uso de captadores no cálcicos. Sin embargo, hay una escasa profundización en los fenómenos bioquímicos que experimentan los pacientes 156 veces al año durante las sesiones de HD y que claramente son inductores de calcificación: ganancia de calcio en presencia de hiperfosfatemia al mismo tiempo que progresiva alcalinización. Por consiguiente, son necesarios estudios que individualicen la HD según las características de cada paciente y especialmente de su calcio y fósforo basal. Un retraso en la ganancia de calcio y alcalinización hasta que el fósforo sérico haya descendido a valores normales durante la sesión de HD podría ser un primer paso para modificar esta «tormenta perfecta».

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: An update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int.* 2013;93(4):365-73.
2. Virchow RLK. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1863.
3. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-25.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-9.
5. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1599-605.
6. Moe SM, Duan D, Doehle BP, et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int.* 2003;63:1003-11.
7. Stompór T. An overview of the pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Perit Dial Int.* 2007;27 Suppl 2:S215-22.
8. Disthabanchong S. Vascular calcification in chronic kidney disease: Pathogenesis and clinical implication. *World J Nephrol.* 2012;1(2):43-53.
9. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:826-34.
10. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, et al. 25-hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:611-8.
11. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res.* 2007;22:860-6.
12. Custódio MR, Koike MK, Neves KR, Reis LM, Gracioli FG, et al. Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: Impact on cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1437-45.
13. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: Sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002;15:329-37.
14. Chen NX, Moe SM. Uremic vascular calcification. *J Investig Med.* 2006;54:380-4.
15. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>. Ca × PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2131-8.
16. Lomashvili K, Garg P, O'Neill WC. Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int.* 2006;69:1464-70.
17. Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:3021-8.
18. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003;349:446-56.
19. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367:2482-94.
20. McCullough PA, Chinnaiyan KM. Annual progression of coronary calcification in trials of preventive therapies: A systematic review. *Arch Intern Med.* 2009;169:2064-70.
21. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006;70:1858-65.
22. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, Lash J, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:519-26.
23. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2004;8:54-8.
24. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-83.
25. McIntyre CW. Calcium balance during hemodialysis. *Semin Dial.* 2008;21:38-42.
26. De Solís AJ, González-Pacheco FR, Deudero JJ, Neria F, Albalade M, et al. Alkalinization potentiates vascular calcium deposition in an uremic milieu. *J Nephrol.* 2009;22:647-53.
27. Mendoza Garcia FJ, López Villalba I, Guerrero F, et al. Metabolic acidosis prevents the development of vascular calcification in uremic rats treated with calcitriol. *Spanish Society of Nephrology.* 2006.
28. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2007;68(4):222-7.
29. De Francisco ALM, Rodríguez M. Magnesium - its role in CKD. *Nefrologia.* 2013;33(3):389-99.
30. Rius A, Hernández-Jaras J, Pons R, García Pérez H, Torregrosa E, et al. *Nefrologia.* 2007;27(5):593-8.
31. Argilés A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C. *Kidney Int.* 1993;43(3):630-40.
32. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. *Nephron.* 1996;72:530-5.
33. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76 Suppl 113:Sv-vi.
34. Gotch FA, Kotanko P, Thijssen S, Levin NW. The KDIGO guideline for dialysate calcium will result in an increased incidence of calcium accumulation in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010;78(4):343-50.
35. Gotch F, Levin NW, Kotanko P. *Blood Purif.* 2010;29(2):163-76.
36. Maduell F, Rodríguez N, Arias-Guillén M, Jiménez S, Alemany B, et al. Dialysate calcium individualisation: A pending issue. *Nefrologia.* 2012;32(5):579-86.
37. De Francisco AL, Cobo MA, Setien MA, Rodrigo E, Fresnedo GF, et al. Effect of serum phosphate on parathyroid hormone secretion during hemodialysis. *Kidney Int.* 1998;54(6):2140-5.
38. De Francisco AL, Izquierdo M, Cunningham J, Piñera C, Palomar R, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2895-901.
39. Poggliutsch H, Estelberger W, Petek W, et al. Relationship between generation and plasma concentration of inorganic phosphorous. In vivo studies on dialysis patients and in vitro studies on erythrocytes. *Int J Artif Organs.* 1989;12:524-32.



40. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Engl J Med.* 2000;342:1478-83.
41. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1312-24.
42. Giachelli CM. *JASN* 15: 2959, 2004.
43. Bucay N, Sarosi I, Dunstan C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12:1260-8.
44. Wada T, McKee MD, Steitz S, et al. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures. Inhibition by osteopontin. *Circ Res.* 1999;84:166-78.
45. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87:E10-7.
46. Irving JT, Schibler D, Fleisch H. Effect of condensed phosphates on vitamin D-induced aortic calcification in rats. *Proc Soc Exper Biol Med.* 1966;122:852-6.
47. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation.* 1998;98:1302-6.
48. Symreng T, Flanigan MJ, Lim VS. Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int.* 1992;41(4):1064-9.