



# Calcificaciones vasculares y de tejidos de pacientes en hemodiálisis

A. Peñalba, G. Neme y S. Tirado

Centro de Riñón y Diálisis Gambro Healthcare. Tucumán. Argentina.

## RESUMEN

Las calcificaciones de los tejidos se han clasificado como metastásicas debido a la elevación de Ca, P, CaxP y PTH o distróficas por anomalía en los tejidos. La marcada rapidez con que ocurren en los pacientes con IRC sugiere que ambos mecanismos están presentes y contribuyen entre sí. Nuestro objetivo fue establecer mediante Rx la incidencia de calcificaciones vasculares y de partes blandas y relacionarlos con perfiles bioquímicos.

**Material y métodos:** Se incluyeron 47 pacientes (24 mujeres y 23 varones), 10 diabéticos, con edad de 49 años, con un tiempo en HD de  $51 \pm 31$  meses. Se realizó Rx de manos, pies y hombros bilateral, abdomen, pelvis y tórax. Se clasificó a las calcificaciones vasculares (CV) en proximales (aorta, ilíacas, femoral) y distales (digitales) y de tejidos blandos a las musculares, periarticulares o de órganos. Se determinó Ca, P, CaxP durante 6 meses previos, PTH, fosfatasa alcalina e ingesta de carbonato de Ca, acetato de Ca y vitamina D3. Se estudió la relación entre diabéticos y no diabéticos y luego estos últimos fueron excluidos del análisis. Se aplicó test de Fisher, test de Kruskal-Wallis y test de Mann-Whitney.

**Resultados:** Las CV fueron más frecuentes en diabéticos, resultando significativa la asociación de la calcificación proximal 60% ( $p = 0,05$ ) y casi significativa en la distal 70% ( $p = 0,07$ ) en relación a los no diabéticos. El CaxP en los diabéticos con CV fue menor que en los no diabéticos con CV ( $p < 0,05$ ). En la población no diabética las CV proximal y distal fueron del 25% y 20% respectivamente y la de tejidos del 24%; la edad se correlacionó con las CV proximal ( $p = 0,006$ ) y distal ( $p = 0,0006$ ). El CaxP fue mayor en pacientes con CV y aún más en calcificaciones de tejidos. La ingesta de acetato de Ca y el Ca total fue mayor en pacientes con calcificación de tejidos ( $p < 0,0045$ ).

**Conclusiones:** Las CV fueron más frecuentes en diabéticos y con CaxP menor. En no diabéticos, las CV y de tejidos se relacionaron con CaxP y las de tejidos con la ingesta de Ca. Es necesario un cambio en el manejo de la osteodistrofia renal para prevenir las calcificaciones y de esta manera disminuir la morbilidad de los pacientes en hemodiálisis.

**Palabras clave:** Calcificaciones. Producto fosfocálcico. Hemodiálisis. Hiperparatiroidismo.

## VASCULAR AND TISSUE CALCIFICATIONS IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

### SUMMARY

*The present paper aims to assess radiographic vascular and soft parts calcifications occurrence and its correlation with biochemical profiles.*

*The study was performed in 47 patients (ten diabetic patients), 49 years old, who had been on dialysis for a period of 51 months. Vascular calcifications (VCs) were classified as proximal, distal and soft tissues. In addition, Ca, P, CaxP values in the six months prior to the recruitment period, PTH, FAL and calcium carbonate, calcium acetate, and vitamin D3 intake were determined.*

*A higher frequency of VCs was observed in diabetics, yielding a significant association with proximal 60% ( $p = 0.05$ ) and almost significant with distal calcifications 70% ( $p = 0.07$ ). Likewise, a lower CaxP was noted for diabetic VCs in comparison to that seen in non-diabetic VCs ( $p < 0.05$ ). Proximal and distal VCs in the non-diabetics population were 25% and 20%, respectively; and tissue calcifications were 24%. Age was correlated with proximal and distal VCs ( $p < 0.01$ ). A higher CaxP was observed in patients with VCs and it yielded an even higher value for tissue calcifications. Lastly, calcium acetate and overall calcium intake was higher in patients with tissue calcifications ( $p = 0.05$ ).*

*VCs were more frequent in diabetics and they also showed a lower CaxP. VCs in non-diabetics were correlated with CaxP values, whereas tissue calcifications were associated with calcium intake. Therefore, the management of renal osteodystrophy should be changed in order to prevent calcifications as well as to decrease morbidity in hemodialysis patients.*

**Key words: Calcifications. Ca-P product. Haemodialysis. Hiperparathyroidism.**

### INTRODUCCIÓN

Las calcificaciones de los tejidos se han clasificado como metastásicas debido a elevación de Ca, P, CaxP, y PTH o distróficos por anormalidad en los tejidos con calcio y fósforo normales. Los niveles de Ca son la clave para ambos tipos de calcificación. El Ca intracelular se mantiene en valores más bajos al extracelular por efecto de la enzima ATPasa. El Ca acumulado entra en la célula produciendo un daño en la membrana celular y se deposita posteriormente en la mitocondria. Datos recientes analizados sugieren que las calcificaciones de la placa arterioesclerótica son un proceso regulado activamente en forma similar a la formación ósea. La marcada rapidez con que ocurren las calcificaciones extraóseas en los pacientes con IRC sugieren que ambos mecanismos están presentes y contribuyen entre sí. Hay suficiente evidencia que confirma la elevada enfermedad vascular y las lesiones estructurales del corazón en los pacientes con IRC secundaria a elevación del P, Ca, CaxP y PTH. Geofrey y cols., sugieren que el término más apropiado debería ser de calcificaciones urémicas<sup>1</sup>.

Las calcificaciones de partes blandas se localizan frecuentemente en músculos de zonas periarticulares, que en ocasiones son de gran tamaño y se denominan calcinosis tumoral, y viscerales en pulmón, corazón y riñón. Los factores patogénicos relacionados con su desarrollo son el CaxP elevado, el mayor tiempo en diálisis, la elevada concentración de Ca en el líquido dializante, la enfermedad ósea de bajo recambio y la intoxicación con aluminio<sup>2-4</sup>.

El propósito de nuestro trabajo fue establecer mediante radiografías la incidencia de CV y de partes blandas y relacionarlos con perfiles bioquímicos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 47 pacientes (24 mujeres y 23 varones), de los cuales 10 eran diabéticos, con una edad media de  $49 \pm 16$  años, con un tiempo en hemodiálisis de  $51 \pm 31$  meses. Todos los pacientes recibían tratamiento de hemodiálisis durante 12 horas por semana con una concentración de 3 mEq/L de Ca en el líquido de diálisis. Se les realizó Rx de

manos, pies, abdomen, pelvis y tórax, las cuales fueron evaluadas por radiólogos y nefrólogos de forma conjunta.

Se clasificó a las calcificaciones vasculares de acuerdo a su localización en proximales cuando se observaban en las arterias aorta, ilíacas o femorales, y distales cuando se observaban en las arterias digitales. Se consideró calcificaciones de tejidos blandos a la localización en músculos, periarticular o de órganos. Se determinó Ca, P, CaxP, la dosis de ingesta diaria de carbonato y acetato de calcio (comprimidos de 600 mg de Ca elemental) como quelantes y la dosis de vitamina D post-diálisis, ya sea en forma IV u oral (calcitriol), que recibieron durante los seis meses previos a las radiografías. Los niveles de PTH y fosfatasa alcalina se determinaron por RIA y alk-phosphatase respectivamente en forma conjunta a las radiografías. El Ca se determinó por el método de Ca arsenazo espectrofotométrico y el P por método directo UV con amonio molitdato.

Se estudió la relación entre diabéticos y no diabéticos y luego éstos fueron excluidos del análisis.

Los métodos estadísticos utilizados fueron el Test de Fisher, el Test de Kruskal-Wallis y el Test de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

De los 47 pacientes incluidos en el estudio, 10 tenían diabetes mellitus como enfermedad de base. Cuando comparamos la presencia de CV entre diabéticos y no diabéticos, en las proximales la relación fue 60/25% y en las CV distales 70/20%. Cuando se correlacionó estas calcificaciones entre diabéticos y no diabéticos fue significativa la asociación de la calcificación proximal ( $p = 0,05$ ), siendo casi significativa en el caso de las distales ( $p = 0,07$ ). El CaxP en los diabéticos con CV fue menor que en los pacientes no diabéticos con CV ( $p < 0,05$ ), siendo sus valores de  $47,6$  y de  $57,3$  respectivamente. Posteriormente, los pacientes diabéticos fueron excluidos del análisis estadístico. En los 37 pacientes de la población no diabética las calcificaciones proximales fueron del 25% y las calcificaciones distales del 20%, en tanto las calcificaciones de tejidos la presentaron en un 24%. La edad de los pacientes del grupo con calcificaciones proximales fue de  $59 \pm 11$  años, de  $63 \pm 9,5$  años en el grupo con calcificación distal y de  $52 \pm 16$  años en el grupo con calcificación de tejidos ( $p$  NS), en tanto que en el grupo sin calcificaciones fue de  $40 \pm 14$  años. Cuando analizamos la edad del grupo es-

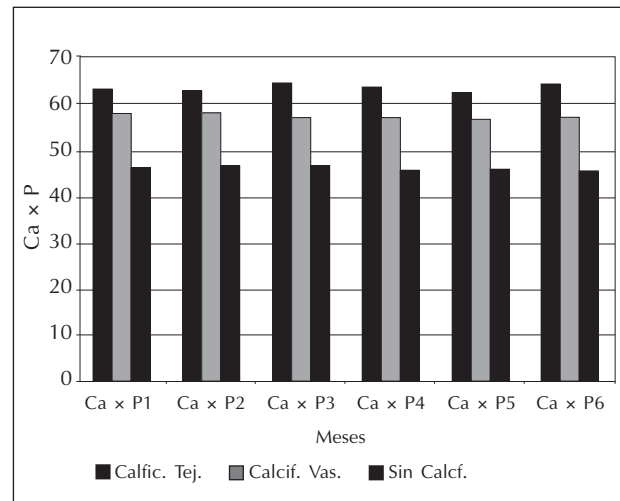


Fig. 1.—CaxP durante 6 meses comparando los pacientes sin calcificación con los grupos con calcificación de tejidos ( $p < 0,001$ ) y con CV ( $p < 0,05$ ).

tudiado encontramos que a mayor edad presentaban mayor calcificación vascular tanto en la localización proximal ( $p = 0,006$ ) y en la distal ( $p = 0,0006$ ). El CaxP medido durante los 6 meses previos al estudio fue en el grupo con CV de  $57,4 \pm 4,5$ , en el grupo con calcificación de tejidos de  $63,4 \pm 5,3$  y en el grupo sin calcificaciones de  $46,3 \pm 2,8$  (fig. 1). Los pacientes con CV tenían un CaxP ( $p < 0,05$ ) más elevado y éste era aún mayor en los pacientes con calcificaciones de tejidos ( $p < 0,001$ ). La ingesta de Ca fue de  $5,35 \pm 0,18$  g/día en pacientes con calcificación de tejidos,  $4,25 \pm 0,33$  g/día en el grupo CV y  $3,65 \pm 0,10$  g/día en los pacientes sin calcificaciones. Los pacientes con calcificaciones de tejidos ingerían mayor cantidad de Ca en relación a los pacientes sin calcificaciones ( $p = 0,0045$ ). No hubo diferencias con la ingesta de Ca entre los pacientes con CV vs los pacientes sin CV ( $p$  NS) (fig. 2). No encontramos relación entre la presencia de calcificaciones y tiempo en diálisis, sexo, fosfatasa alcalina, niveles de PTH y dosis de vitamina D administrada.

## DISCUSIÓN

Las CV ocurren frecuentemente por encima de los 70 años en pacientes con función renal normal. Estas CV relacionadas con la edad o distróficas, generalmente son de localización axial y comprometen las arterias aorta-ilíacas-femorales debido al depósito de sales de Ca en la capa media y la lámina elástica

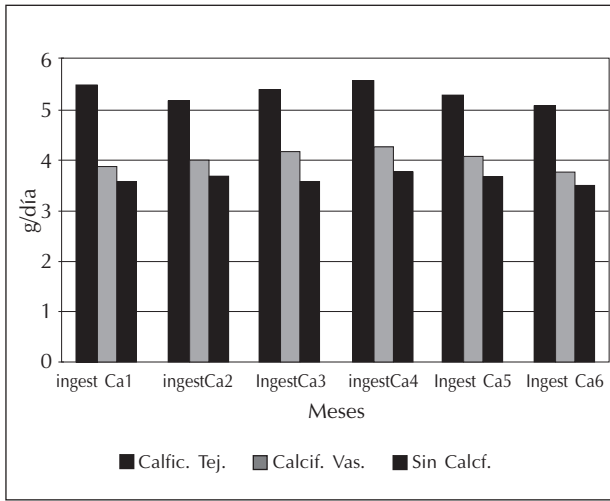


Fig. 2.—Ingesta de Ca durante 6 meses comparando los pacientes sin calcificación con los grupos con calcificación de tejidos ( $p = 0,0045$ ) y CV ( $p$  NS).

interna. Numerosos estudios han demostrado que la uremia es un estado en que las CV se pueden presentar frecuentemente solas o asociadas a calcificaciones ectópicas de músculo, piel, tendones u órganos internos<sup>5,6</sup>. Evehart y cols., estudiaron una población de 4500 indios pimas y determinaron que la incidencia de CV fue mayor en hombres, con mayor edad y con diabetes tipo II<sup>7</sup>. En nuestros pacientes estudiados las CV fueron más frecuentes en los diabéticos, resultando significativa la asociación para las calcificaciones proximales en relación con los no diabéticos. El CaxP en los diabéticos con CV fue menor que en los no diabéticos con calcificaciones. Probablemente requieren menores niveles de CaxP para desarrollar calcificaciones determinado por la mayor predisposición de su enfermedad de base.

Goldsmith y cols., estudiaron mediante radiografías en forma prospectiva a 38 pacientes en diálisis y encontraron un 39% de CV al ingreso y un 92% a los 9 años de tratamiento<sup>8</sup>. Nosotros observamos en los pacientes no diabéticos una prevalencia de CV distal y proximal del 20% y 25% respectivamente y calcificación de tejidos de 24%.

Los determinantes de progresión y severidad de las CV son la edad, la hipertensión arterial, la elevación del CaxP y los niveles de vitamina D<sup>8,9</sup>, encontrándose en nuestra población una correlación de las CV proximales y distales con la edad. El CaxP fue mayor en los pacientes con CV y aún más elevado en los pacientes con calcificación de tejidos.

Goodman y cols., evaluaron las calcificaciones de arterias coronarias mediante tomografía computada electrón beam de pacientes jóvenes en hemodiálisis y determinaron una relación directa con la mayor ingesta de Ca<sup>10</sup>, en nuestros pacientes encontramos igual relación para las calcificaciones de tejidos, con franco predominio de la ingesta de acetato de Ca, debido a que presentaban mayor hiperfosfatemia e ingerían mayor dosis como que-lante.

Las complicaciones de las CV incluyen desde la claudicación intermitente hasta la amputación de miembros, cardiopatía isquémica, hipertensión sistólica, hipertrofia del ventrículo izquierdo, dificultades en la realización del acceso vascular y con la anastomosis del trasplante renal. Probablemente la evaluación mediante radiografías podría ser muy tardía para el diagnóstico de las CV, pero en nuestro medio, es un estudio complementario de bajo costo y fácil de realizar<sup>11</sup>.

En *conclusión*, las calcificaciones fueron más frecuentes en diabéticos y con CaxP menor. En los pacientes no diabéticos las CV se relacionaron con el CaxP aumentado y las calcificaciones de tejidos con mayor ingesta de Ca.

## BIBLIOGRAFÍA

- Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for change in management. *Am J Kidney Dis* 35: 1226-1237, 2000.
- Cofán F, García S, Combalia A, Campistol F, Ramón R: Uremic tumoral calcinosis in patients receiving longterm hemodialysis therapy. *J Rheumatol* 26: 379-385, 1999.
- Cozzolino M, Dusso A, Slatopolsky E: Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 12: 2511-2516, 2001.
- Zins B, Zingraff J, Basile C, Petitclerc T, Ureña P, Bardin T, Druke T: Tumoral calcifications in hemodialysis patients: possible role of aluminum intoxication. *Nephron* 60: 260-267, 1992.
- Cassidy MJ, Owen JP, Ellis HA, Dewar J, Robinson CJ, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN: Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Q J Med* 54: 29-48, 1985.
- Meema HE, Oreopolus DG: Morphology, progression and regression of arterial and periarterial calcification in patients with end-stage renal disease. *Radiology* 158: 671-677, 1986.
- Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennet PH: Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 31: 16-23, 1988.
- Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackril P: Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 77: 37-43, 1997.
- Renaud H, Atik A, Hervé M, Moriniere P, Hocine C, Belbrik S, Fournier A: Evaluation of vascular calcinosis risk factors in

A. PEÑALBA y cols.

- patients on chronic hemodialysis: lack of influence of calcium carbonate. *Nephron* 48: 28-32, 1988.
10. Goodman W, Goldin J, Kuizon B, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff R, Salusky I: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
  11. Llach F: Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 73 (Supl.): S31-S37, 1999.