

Calcificaciones pulmonares y función respiratoria en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis

J. A. Sánchez-Tomero*, A. Martín-Arriba**, J. A. Amores*, M. S. Alvarez***, L. Corbacho* y J. M. Tabernero*

* Servicio de Nefrología. ** Medicina Nuclear. *** Exploración Pulmonar.
Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

RESUMEN

Se estudia la incidencia de calcificaciones pulmonares (CP) en un grupo de 24 pacientes con IRC en programa de HD, que no tenían CP en el estudio radiológico, mediante la realización de un estudio gammagráfico pulmonar utilizando un trazador óseo (^{99m}Tc HMDP) (hidroximetildifosfonato). Se realizaron estudios espirométricos, gasometría arterial y se midieron los niveles de Ca, P, FA y PTH. Se demostró la presencia de CP en 15 pacientes (62,5 %), estando ausentes en seis casos y siendo tres exploraciones dudosas, por lo que se consideraron como negativos. Los pacientes con CP eran de mayor edad ($50,66 \pm 15,89$ vs $41 \pm 14,27$, $p < 0,05$), presentaban un descenso del VEMS ($81,43 \pm 14,51$ % vs $95,83 \pm 15,17$ %, $p < 0,05$), índice de Tiffenau ($98,53 \pm 10,11$ % vs $105,55 \pm 7,17$ %, $p < 0,051$), volumen de reserva espiratoria ($890 \pm 341,04$ cc vs $1.180 \pm 486,64$ cc, $p < 0,05$), tenían unos niveles superiores de fosfatasas alcalinas ($155,47 \pm 51,5$ UI vs $109,07 \pm 42,89$ UI, $p < 0,05$) y habían recibido durante el último año una dosis superior de $1,25(\text{OH})_2\text{Vit. D}_3$ ($0,17 \pm 0,09$ $\mu\text{g/día}$ vs $0,07 \pm 0,09$ $\mu\text{g/día}$, $p < 0,01$). El resto de los parámetros espirométricos, gasometría y metabolismo fosfocálcico no mostraban diferencias. Se concluye que la incidencia de CP es elevada, con una repercusión limitada sobre el funcionalismo pulmonar en condiciones basales, y se analiza el papel que pueda desempeñar el tratamiento con Vit. D en su desarrollo.

Palabras clave: **Insuficiencia renal crónica. Calcificaciones pulmonares. Función pulmonar. Vitamina D.**

LUNG CALCIFICATIONS AND RESPIRATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE UNDERGOING HEMODIALYSIS

SUMMARY

We have studied the incidence of lung calcification in a group of 24 patients suffering from CRF on HD treatment, in whom chest X-Ray showed no calcifications. They were given a pulmonary gammacamera study using ^{99}Tc HMDP as marker. Apart from this we did a spirometric study and measured blood

Recibido: 13-II-89.
En versión definitiva: 28-III-89.
Aceptado: 30-III-89.

Correspondencia: Dr. José Antonio Sánchez Tomero.
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico Universitario.
Paseo de San Vicente.
Salamanca.

gases, Calcium, Phosphorus, Alkaline Phosphatase and PTH. Lung calcifications were discovered in 15 patients (62.5 %). In 6 we were not able to show any alteration and in 3 results were inconclusive, both of whom were considered negative. Patients with lung calcifications were older (50.66 ± 15.89) than the other (41 ± 14.27) ($p < 0.05$); they also had lower 1-sec forced expiratory volume (81.43 ± 14.51 v 95.83 ± 15.17 % $p < 0.05$), decreased Tiffenau index (98.53 ± 10.11 v 105.55 ± 7.17 %, $p < 0.05$) lower expiratory reserve volume (890 ± 341) v 1180 ± 486.64 cc, $p < 0.05$), higher alkaline phosphatase (155.47 ± 51.5 v 109.07 ± 42.89 iv, $p < 0.05$) and they had been exposed to higher dose of $1,25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ for the last year (0.17 ± 0.09 v. 0.07 ± 0.09 $\mu\text{g/day}$, $p < 0.01$). The rest of the test results were not different. We concluded that the incidence of lung calcifications is high in patients with CRF undergoing haemodialysis. The influence of lung calcifications upon lung function is low in basal conditions. The role of Vit D treatment in the formation of lung calcifications is discussed.

Key words: *Chronic renal failure. Lung calcifications. Lung function. Vit. D₃.*

Introducción

La incidencia de calcificaciones de partes blandas en la insuficiencia renal crónica (IRC) es moderadamente alta y su localización es variable, habiéndose descrito depósitos a nivel de corazón, riñón, estómago, vasos sanguíneos y tejidos periarticulares¹⁻⁵. La presencia de calcificaciones pulmonares (CP) es relativamente frecuente⁶⁻⁸, aunque a menudo pueden pasar desapercibidas al no ser evidentes en los estudios radiológicos habituales. Se ha demostrado en la IRC la presencia de CP en estudios necrópsicos, poniéndose en evidencia la presencia de depósitos de calcio a nivel de la membrana alveolocapilar pulmonar⁷. La gammagrafía pulmonar con ^{99m}Tc HDMP (hidroximetildifosfonato) puede demostrar la existencia de CP en la IRC, como ya ha sido descrito por otros autores^{9, 10}. La causa de la CP no está aclarada y no existe unanimidad sobre el papel que desempeña el hiperparatiroidismo secundario, el aumento del producto fosfocálcico^{4, 9} y las anomalías en el metabolismo del pirofosfato¹¹.

El objetivo del presente estudio es evaluar la incidencia de CP en un grupo de pacientes con IRC en programa de HD mediante técnicas radioisotópicas, establecer cómo se afecta su función respiratoria e intentar aclarar la relación existente entre la presencia de CP y el estado del metabolismo fosfocálcico.

Material y métodos

Se estudian 24 pacientes con IRC y edades comprendidas entre 21 y 68 años ($47,04 \pm 15,73$ años; media \pm desviación estándar) y un tiempo medio en HD de $70,45 \pm 43,01$ meses (mínimo, 6, y máximo,

140 meses). Ninguno tenía antecedentes de patología pulmonar asociada; ni había evidencia de CP en la radiografía de tórax. Nueve pacientes eran fumadores, con un consumo de tabaco que oscilaba entre los 5 y 20 cigarrillos al día. Quince de los 24 pacientes estaban en tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{Vit.D}_3$ en dosis que oscilaban entre 0,125 y 0,25 $\mu\text{g/día}$.

A los pacientes se les realizó una gammagrafía pulmonar con ^{99m}Tc HMDP utilizando una dosis de 15 mCi i.v. Previamente se les administró una dosis de 600 mg de perclorato potásico a fin de bloquear la glándula tiroidea. La valoración se realizó a las dos horas de la inyección, utilizando una gammacámara con colimador de orificios paralelos, baja energía y alta resolución. Los estudios gammagráficos fueron valorados por cuatro observadores, que desconocían los datos clínicos de los pacientes, mediante cruces, +++ como positivo (depósito a nivel pulmonar y corazón), ++ como dudoso y + como normal. De acuerdo con este método, los pacientes fueron clasificados en dos grupos: grupo I, pacientes con sospecha fundada de CP o cardíacas, y grupo II, pacientes en los cuales la presencia de CP era dudosa o no demostrable gammagráficamente.

A todos los pacientes se les hizo una radiografía posteroanterior y lateral de tórax y pruebas funcionales respiratorias: gasometría (muestra tomada de la fístula arteriovenosa antes de comenzar la hemodiálisis), espirometría (volumen corriente (VC), volumen de reserva inspiratoria (VRI), volumen de reserva espiratoria (VRE), volumen espiratorio máximo por segundo (VEMS) e índice de Tiffenau (VEMS.100/CV)). Se determinaron asimismo los niveles de calcio por espectrofotometría de absorción atómica de llama, fósforo por colorimetría y fosfatasas alcalinas mediante reacción cinética colorimétrica (medias del úl-



Fig. 1.—Gammagrafía con ^{99m}Tc HMDP, proyección lateral. Sin evidencia de calcificaciones pulmonares.

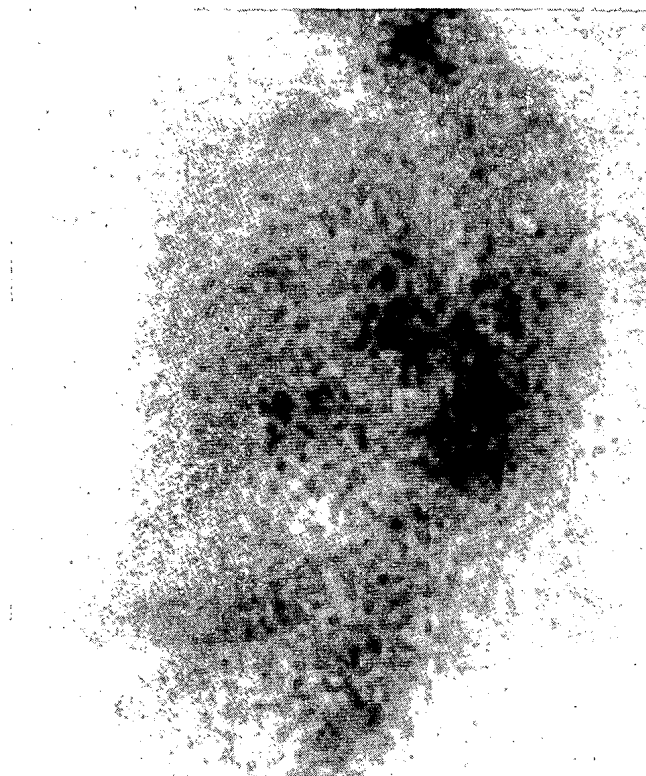


Fig. 2.—Gammagrafía con ^{99m}Tc HMDP, proyección lateral. Calcificaciones pulmonares y cardíacas.



B
S

Fig. 3.—Gammagrafía con ^{99m}Tc HMDP, proyección posterior. Calcificaciones pulmonares y cardíacas.

timo año). La PTH se determinó mediante radioinmunoensayo empleando el método de Inmunonuclear Corporation, denominado «N-Tact PTH Ria», que cuantifica la PTH intacta (normal, 0-10 pmol/l).

Método estadístico

Se calculó el valor de la tendencia central y de dispersión, mediante el empleo de la media aritmética y la desviación estándar, comprobándose el grado de ajuste de la distribución de frecuencias a una distribución normal teórica para los valores de la media aritmética y desviación estándar mediante el test de Lilliefords-Kolmogorov. En los casos con un buen ajuste a la distribución normal se empleó el test de Student utilizando un nivel de significación mínimo del 5 %. Los test se realizaron con un paquete estadístico estándar con un ordenador Apple IIe.

Resultados

Mediante la gammagrafía pulmonar con ^{99m}Tc se incluyó en el grupo I a 15 pacientes (62,5 %) en los cuales se demostró la presencia de CP y en el grupo II a nueve pacientes (tres cuya valoración era dudosa y seis que no presentaban CP) (figs. 1, 2 y 3).

Los pacientes con CP tenían mayor edad, $50,66 \pm 15,89$ vs $41 \pm 14,27$ ($p = 0,05$), siendo similar el tiempo en HD ($73,93 \pm 39,28$ vs $64,66 \pm 50,57$).

En ninguno de los enfermos se apreció la presencia de CP demostrables radiológicamente.

Tabla I. Parámetros del metabolismo fosfocálcico

	Sin CP	Con CP
Ca mg %	9,62 ± 0,38	9,73 ± 0,35
P mg %	5,74 ± 0,95	5,21 ± 0,74
FA UI	109,07 ± 42,89	155,47 ± 51,50 (p < 0,05)
PTH pmol/l	31,28 ± 29,68	17,35 ± 17,44
1,25 Vit.D ₃ µg/día	0,07 ± 0,09	0,17 ± 0,09 (p < 0,01)

(Datos expresados como media ± desviación estándar.)

Al evaluar los parámetros del metabolismo fosfocálcico se comprobó que los pacientes con CP tenían unos niveles mayores de FA (p < 0,05) y que habían ingerido en el último año una dosis diaria superior de 1,25(OH)₂ Vit.D₃ durante el último año (p < 0,01). De los 15 pacientes que tomaban Vit. D₃, 12 tenían CP, mientras que de los nueve que no estaban en tratamiento con Vit.D₃ sólo tres presentaban CP. No había diferencia significativa en los niveles de calcio, fósforo, producto CaxP ni PTH (tabla I). Encontramos 12 pacientes con cifras elevadas de PTH, de los cuales seis tenían CP, y cuando fueron considerados todos los pacientes en conjunto no se encontró correlación entre los niveles de PTH y presencia de CP (tabla I).

No había diferencias en los niveles de PO₂, PCO₂ y bicarbonato sanguíneo en el estudio gasométrico. El estudio espirométrico evidenció que los pacientes con CP tenían un descenso significativo del VEMS, índice de Tiffenau y VRE (p < 0,05) (tabla II). Aunque en general el estudio espirométrico no se mostró muy alterado, en seis pacientes era considerado como patológico y cinco de ellos mostraban CP. No se encontró diferencia en la incidencia de CP entre fumadores y no fumadores (de los nueve pacientes fumadores, cinco tenían CP y cuatro no).

Discusión

Este estudio pone de manifiesto que la ausencia de CP en la radiología de tórax de los pacientes con IRC en HD no excluye su presencia. En la inmensa mayoría de los casos el estudio radiológico es normal, debiéndose la baja capacidad de detección al pequeño tamaño de los depósitos de calcio y al alto voltaje empleado en la realización del estudio radiológico^{7, 12-14}. Este hallazgo implica que con frecuencia se infravalora la existencia de CP en estos pacientes. En nuestro estudio la incidencia de CP fue muy alta (62,5%), observación que concuerda con los hallazgos de Conger⁷ y Faubert⁹ en adultos, que encuentran una incidencia de CP del 60 y 61 %, respectivamente, aunque otros autores encuentran sólo una incidencia del 3 %¹⁵. La incidencia descrita en niños en HD es menor (22 %) ¹⁰.

Tabla II. Pruebas funcionales respiratorias

	Sin CP	Con CP
PO ₂	77,17 ± 9,27	74,09 ± 9,14
PCO ₂	34,08 ± 2,61	34,84 ± 2,85
HCO ₃	19,08 ± 2,84	19,72 ± 2,6
CU (%)	90,88 ± 13,94	82,30 ± 10,34
VEMS (%)	95,83 ± 15,17	81,43 ± 14,51*
VEMS 100/CV	105,55 ± 7,17	98,53 ± 10,11*
VC (cc)	533,33 ± 50,00	497,33 ± 52,43
VRI (cc)	1.973,88 ± 815,12	1.565,33 ± 374,29
VRE (cc)	1.180,00 ± 486,64	

* p < 0,05 (datos expresados como media ± desviación estándar).

CV = capacidad vital; VEMS = volumen espiratorio máximo por segundo; VEMS 100/CV = índice de Tiffenau; VC = volumen corriente; VR = volumen de reserva inspiratoria; VRE = volumen de reserva espiratoria.

La composición química de las calcificaciones viscerales difiere sustancialmente de la observada en los depósitos periarticulares, tumorales o vasculares. Las calcificaciones viscerales se componen de microcristales amorfos con una gran concentración de calcio, magnesio y pirofosfato similar a la de la whitlockita cálcica, mientras que los depósitos de calcio no viscerales son fundamentalmente de hidroxapatita, similares a los depósitos óseos^{13, 16}. La diferente composición indica que el origen de las mismas puede variar de forma sustancial. El papel del hiperparatiroidismo secundario y de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico está claramente definido en la patogenia de las calcificaciones extraviscerales^{1, 11} y generalmente es posible obtener una mejoría de las mismas mediante el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y la reducción del producto fosfocálcico. La patogenia de las calcificaciones viscerales está menos clara y existe disparidad en los resultados. Así, autores como Parfitt¹ y Masry¹⁷ encuentran una correlación positiva entre la presencia de CP y aumento de los niveles de PTH y producto calcio-fósforo y de hecho se han descrito calcificaciones pulmonares y a otros niveles en pacientes con hiperparatiroidismo primario¹⁸. Esta relación entre PTH y CP no existe para otros autores^{3, 9-11}. La presencia de hipermagnesemia puede favorecer el depósito de pirofosfato de magnesio, dando lugar a un defecto de maduración ósea y desarrollo de calcificaciones viscerales¹⁹. En nuestros enfermos no hemos podido demostrar correlación entre los niveles de calcio, fósforo, producto calcio-fósforo y PTH y la presencia de CP, aunque sí encontramos unas cifras más altas de fosfatasas alcalinas en estos enfermos.

Se ha sugerido que el aluminio podría desempeñar algún papel sobre el desarrollo de CP, ya que la adición de aluminio a una solución supersaturada de calcio y fósforo da lugar a la precipitación de fosfato, lo que sirve como núcleo para la producción y depósito de cristales de hidroxapatita. En este campo, Drachman¹⁰ ha encontrado una correlación positiva

entre la presencia de CP y niveles de aluminio sérico en un grupo de niños con IRC en programa de HD. Aunque todos los enfermos incluidos en el estudio recibían tratamiento con hidróxido de aluminio como quelante del fósforo, no hemos medido los niveles de aluminio para poder evaluar si este elemento incidía sobre el desarrollo de CP.

Llama la atención en nuestros resultados el que los pacientes que presentaban CP habían recibido durante el último año unas dosis de $1,25(\text{OH})_2$ Vit. D_3 significativamente más elevadas, siendo también más frecuente la presencia de CP en los individuos que tomaban Vit. D_3 , lo que podría hacer pensar que la vitamina D pudiera desempeñar algún papel en el desarrollo de las CP en estos enfermos. En este sentido, Twedegard²⁰, Saupe²¹ y Krog²² han demostrado que la administración de dosis farmacológicas de $1,\alpha(\text{OH})$ Vit. D_3 y $1,25(\text{OH})_2$ Vit. D_3 al animal de experimentación hecho urémico puede dar lugar a un aumento significativo del contenido de calcio a nivel vascular y visceral. Estos datos no han sido confirmados en el hombre, a pesar de lo cual creemos que es necesario profundizar más sobre esta posibilidad y vigilar que esta complicación no aparezca en los pacientes con IRC tratados con Vit.D.

Algunos autores^{9, 10} encuentran que la presencia de CP aumenta con el tiempo en HD, hallazgo que nosotros y otros autores⁷ no demostramos, aunque sí observamos un aumento de incidencia en los pacientes de mayor edad, al contrario que Conges⁷, que encuentra más CP en los pacientes más jóvenes, mientras que Drachman¹⁰ no encuentra relación. Como se puede apreciar, los resultados obtenidos son muy dispares, pero hay que tener en cuenta que los métodos empleados para la demostración de las CP son muy diferentes (estudios necrópsicos, gammagráficos, etc.), lo que puede explicar las diferencias.

Aunque la presencia de CP no producía modificaciones importantes del estudio espirométrico, lo que concuerda con los resultados obtenidos por otros autores⁹⁻¹⁰, sí se observaba un descenso significativo del VEMS, volumen de reserva espiratoria y del índice de Tiffenau. En seis pacientes, cinco de los cuales tenían CP, el trastorno funcional era más llamativo, con un comportamiento moderadamente obstructivo. Hallazgos similares han sido encontrados por Breitz²³ en un paciente con trasplante renal y CP. En cualquier caso, los pacientes estaban asintomáticos y fueron seleccionados para el estudio por la ausencia de enfermedad pulmonar previa conocida. No hemos podido demostrar una relación entre CP y tabaquismo, aunque el número de pacientes fumadores era escaso para valorar esta posibilidad.

En conclusión, podríamos decir que a pesar de que la incidencia de CP es alta en la IRC, con frecuencia este problema no es adecuadamente valorado al no

ser demostrables estas CP radiológicamente. Sin embargo, estas CP se acompañan de un trastorno moderado de la función respiratoria que cursa en nuestros pacientes de forma asintomática. El origen de estas CP no está claro y el hallazgo de que la Vit.D podría influir en la aparición de las mismas nos obliga a vigilar esta posible complicación en aquellos pacientes en tratamiento con Vit.D.

Bibliografía

1. Parfitt AM: Soft-tissue calcifications in uremia. *Arch Intern Med* 124:544-556, 1969.
2. Terman DS, Alfrey AC, Hammond WS, Donndelinger T, Ogden DA y Holmes JH: Cardiac calcification in uremia. *Am J Med* 50:744-755, 1971.
3. Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller NL, Runnells DE y Le Geros RZ: Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Int* 4:229-235, 1973.
4. Adrogué HJ, Frazier MR, Zeluff B y Suki WN: Systemic calcifilaxis revised. *Am J Nephrol* 1:177-183, 1981.
5. Cassidy MJD, Owen JP, Ellis HA, Dewar J, Robinson CJ, Wilkinson R, Ward MK y Kerr DW: Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Q J Med New Series* 54:29-48, 1985.
6. Neff M, Yalcin S, Gupta S y Berger H: Extensive metastatic calcification of the lung in a azotemic patient. *Am J Med* 56:103-109, 1974.
7. Conger JD, Hammond WS, Alfrey AC, Contiguglia SR, Stanford RE y Huffer WE: Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Clinical and pathologic studies. *Ann Intern Med* 83:330-336, 1975.
8. Haque AK, Rubin SA y Leveque CM: Pulmonary calcification in long-term hemodialysis: A mimic of pulmonary thromboembolism. *Am J Nephrol* 4:109-113, 1984.
9. Faubert PF, Shapiro WB, Porush JG, Chou SY, Gross JM, Bondi E y Gómez-León G: Pulmonary calcification in hemodialyzed patients detected by technetium-99m diphosphonate scanning. *Kidney Int* 18:95-102, 1980.
10. Drachman R, Baillet G, Gagnadoux M, Vernejoul P y Broyer M: Pulmonary calcifications in children on dialysis. *Nephron* 44:46-50, 1986.
11. Alfrey AC, Sotomons CL, Ciricillo J y Miller NL: Evidence for abnormal pyrophosphate metabolism in uremia. *J Clin Invest* 57:692-699, 1976.
12. Davis BA, Poulouse KP y Reba RC: Scanning for uremic pulmonary calcifications (letter). *Ann Intern Med* 1976, 85:132.
13. Moinuddin M, Rockett J y Weber A: Scanning for pulmonary calcifications (letter). *Ann Intern Med* 84:224, 1976.
14. Rosenthal DI, Chandler HL, Azizi F y Schneider PB: Uptake of bone imaging agents by diffuse pulmonary metastatic calcification. *AJR* 129:871-874, 1977.
15. De Graaf P, Schicht IM, Pauwels EKJ, Souverijn JHM y De Graeff J: Bone scintigraphy in uremic pulmonary calcification. *J Nucl Med* 20:201-206, 1979.
16. LeGeros RZ, Contiguglia SR y Alfrey AC: Pathological calcifications associated with uremia. Two types of calcium phosphate deposits. *Calcif Tissue Res* 13:173-185, 1973.
17. Massry SG y Coburn JW: Divalent ion metabolism and renal osteodystrophy. In *Clinical Aspects of Uremia and Dialysis*. Massry SG, Sellers AL (eds.) Charles C Thomas Co, pp. 304. Springfield, 1977.
18. Cohen A, Maxon H y Goldsmith R: Metastatic pulmonary calcification in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 137:520-522, 1977.

19. Alfrey AC y Ibels LS: Role of phosphate and pyrophosphate in soft tissue calcifications. In: *Homeostasis of phosphate and other minerals*. Massry SG, Ritz E y Rapado D (eds). Plenum Press, pp. 103 y 187, New York, 1978.
20. Twedegaard E, Ladefoged O, Nielsen M y Kamstrup O: Effect of 1 alfa-hydroxyvitamin D₃ and dietary calcium phosphate on the aortic mineral content in rabbits with mild azotemia. *Nephron* 34:185-191, 1983.
21. Saupe J, Hirschberg R, Hofer H, Bosaller W, Von Herrath D, Pauls A y Schaefer K: Effect of long-term administration of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and 1 alfa-Hydroxyvitamin D₃ on the calcium content of the aorta, heart and kidney of normal and uremic rats. *Nephron* 43:290-292, 1986.
22. Krog M, Ejerblad S, Erikson I y Johanson H: Arterial calcifications in uremic rats treated with 1-alfa-hidroxycholecalciferol and parathyroidectomy. *Scand J Urol Nephrol* 18:227-239, 1984.
23. Breitz HB, Sirotta PS, Nelp WB, Ott S y Figley MM: Progressive pulmonary calcification complicating successful renal transplantation. *Am Rev Respir Dis* 138:1480-1482, 1987.