

COMUNICACION BREVE

Estudio evolutivo de las calcificaciones extraesqueléticas de pacientes con insuficiencia renal crónica

R. García, A. Miguel, H. García, B. Ballester* y A. Martínez*

Unidad de DPCA. Servicio de Nefrología. *S. Cirugía. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

INTRODUCCION

Las calcificaciones extraesqueléticas son frecuentes en la insuficiencia renal crónica^{1,2}. No suelen presentar clínica si bien en ocasiones originan diferentes alteraciones³⁻⁵.

Su patogénesis está mal definida. Atribuida a hiperparatiroidismo secundario^{6,7}; elevación del CaXP^{8,9}; patología previa: traumatismos musculares¹⁰, ateromatosis^{11,12}. También inciden mecanismos iatrogénicos, como empleo de vitamina D o quelantes aluminicos^{13,14}. Todos éstos, condicionados por la edad^{9,15}, sexo, etiología de la IRC, duración y tratamiento¹⁶. Según su localización se han clasificado en vasculares, estando en los de gran calibre sobreimpuestas a placas de ateroma, por lo que algunos no las atribuyen a la uremia¹⁰. Las valvulares son consideradas como vasculares¹⁰. Las extravasculares afectan a tejidos periarticulares, cutáneos y viscerales: pulmonares¹⁷; renales y miocárdicos^{3,4,15}. De composición variada: hidroxapatita cristalina; withlokita amorfa (con más Mg)¹⁸; pirofosfato¹⁹, etc., presentan diferente tropismo tisular¹⁰ así, el pirofosfato se aísla a nivel intraarticular¹⁹.

Presentamos un estudio retrospectivo valorando la prevalencia e incidencia durante un seguimiento de dos años, de las calcificaciones existentes en pacientes de nuestro programa de diálisis peritoneal e

intentamos determinar cual de los factores estudiados: edad, sexo, producto CaXP, Mg y PTHi, encontrábamos más uniformemente en su aparición. Ni la duración de su IRC, ni la medicación previa a la diálisis, pudo ser recogida con exactitud. Por iguales motivos se descartaron factores como hiperlipemia, aluminemia, etc. No hemos valorado la contribución a su desarrollo de la técnica dialítica.

Hemos estudiado 40 pacientes. Veintinueve hombres y 11 mujeres. Edad promedio de 57,24 años (28-80 años). La nefropatía causal fueron 18 casos de nefritis intersticial; ocho con etiología desconocida; seis glomerulonefritis; cuatro nefropatías diabéticas y cuatro por otras causas.

Entre cuatro-doce semanas del inicio de la diálisis y anualmente se practicaron estudios radiográficos, en los que se valoraba, siempre por el mismo observador, la existencia de calcificaciones a nivel aórtico, ilíaco, radial(es), cubital(es) y pedia(s); en articulaciones de hombro(s) y cadera(s); tejido pulmonar, hepático o renal y ecocardiografía M y bidimensional para detectar su presencia en anillo aórtico o mitral. Bimestralmente, se determinaron: calcio iónico, fósforo, CaXP, Mg y PTHi (IRMA). Consideramos CaXP normal inferior a 70; hipermagnesemia niveles superiores a 2,5 mg/dl y PTHi elevadas cifras mayores de 200 pg/ml.

Empleamos técnicas de escalamiento óptimo para establecer relaciones entre variables de tipo nominal. Análisis estadístico de componentes no lineales tratando de establecer la existencia de relación entre los factores patogénicos elegidos y la presencia de calcificaciones y para caracterizar las poblaciones con y sin calcificaciones. Análisis de homogeneidad con el mismo fin que el anterior pero sólo aplicable si todas las variables son cualitativas y correlación canónica no lineal para determinar la relación entre los factores estudiados y la topografía de las calcificaciones.

Recibido: 17-IV-97
En versión definitiva: 10/IX/97
Aceptado: 19-IX-97

Correspondencia: Rafael García Ramón
Servicio de Nefrología
Hospital Clínico Universitario
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia

DISCUSION

Inicialmente se encontraron 51 calcificaciones en 25 pacientes: diecinueve varones y seis mujeres (62,5%). La localización preferente fue en grandes vasos: a nivel aórtico en veinte casos (50%). En dos en topografía ilíaca exclusiva (5%). En arterias de antebrazo en dos pacientes (5%). Siete casos de calcificaciones de la pedia (17,5%). Se objetivaron dos casos de calcificación de anillo aórtico (5%) y siete del anillo mitral (17,5%). Su edad promedio ($66,68 \pm 10,16$ años) fue superior a la de los que no las presentaron ($42,67 \pm 14,09$ años). La mayoría de calcificaciones pedias, cinco de las totales, se dieron en menos viejos. Se detectaron calcificaciones extravasculares en dos pacientes (5%): en riñón izquierdo y en articulaciones coxofemorales. El comportamiento de los diabéticos fue dispar. Su escaso número impide valorar el papel patogénico de la diabetes. De los que presentaban calcificaciones, cuatro tenían aumento del CaXP y once respectivamente del Mg y PTHi.

La figura 1 representa la posición espacial de las variables y atribuye relación entre existencia de calcificaciones y los pacientes de mayor edad. La aglomeración del resto de variables denota poca relación con los otros factores. La figura 2, elimina el factor edad y representa la distribución simultánea de los restantes, denotando asociación entre calcificaciones y valores elevados de PTHi y en menor medida con hipermagnesemia y aumento del CaXP.

En la segunda determinación practicada, con 24 pacientes, 17 pacientes presentaban calcificaciones. Se pusieron de manifiesto 13 nuevas calcificaciones en nueve: sin ninguna previa en tres de ellos. Los análisis de caracterización simultánea de los pacientes con calcificaciones, determinaron que su aparición se relacionaba sobre todo con mayor edad (68 frente a 41 años), elevación del Mg, de PTHi y del CaXP. De los nueve que las desarrollaron, ocho eran varones y las conclusiones de su estudio no han sido definitivas: encontramos hipermagnesemia en ocho, hallazgo que contradice a los que propo-

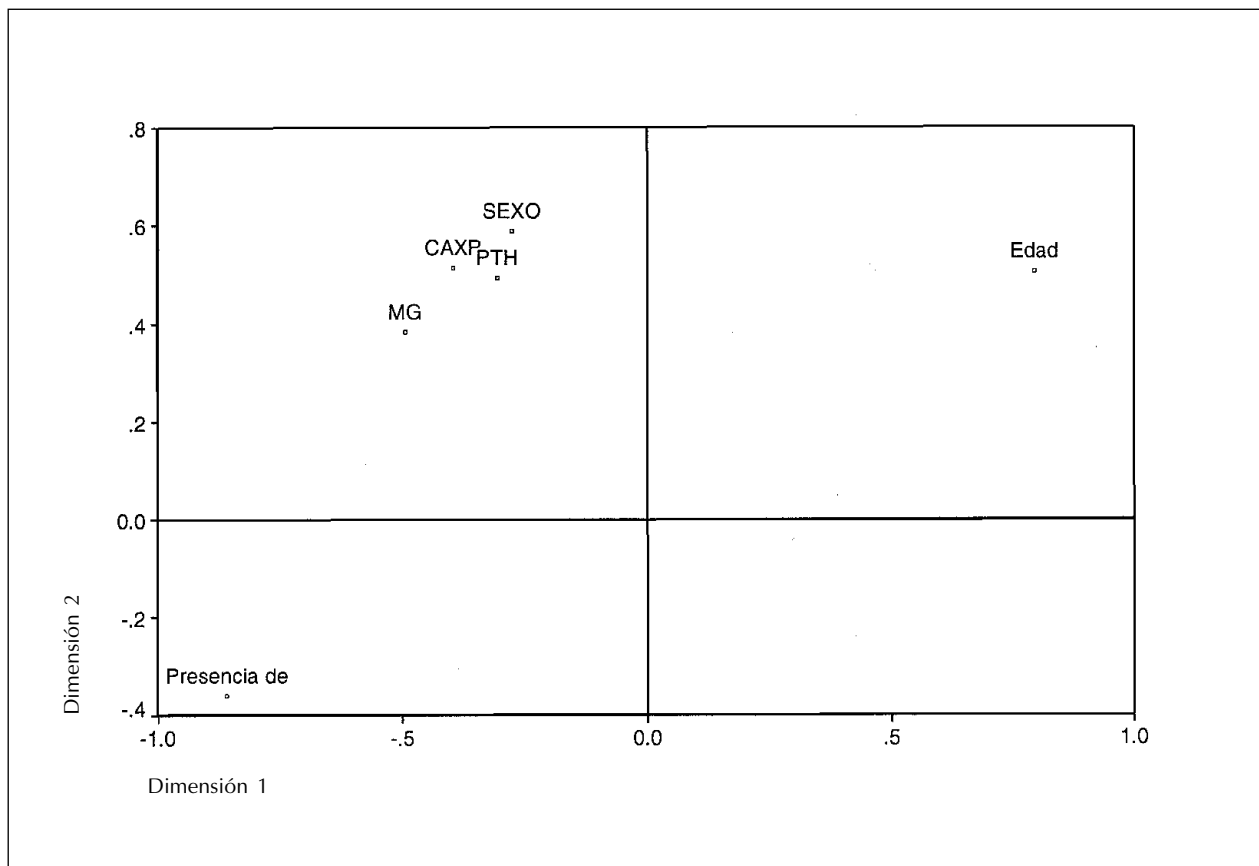


Fig. 1.—Saturaciones en componentes.

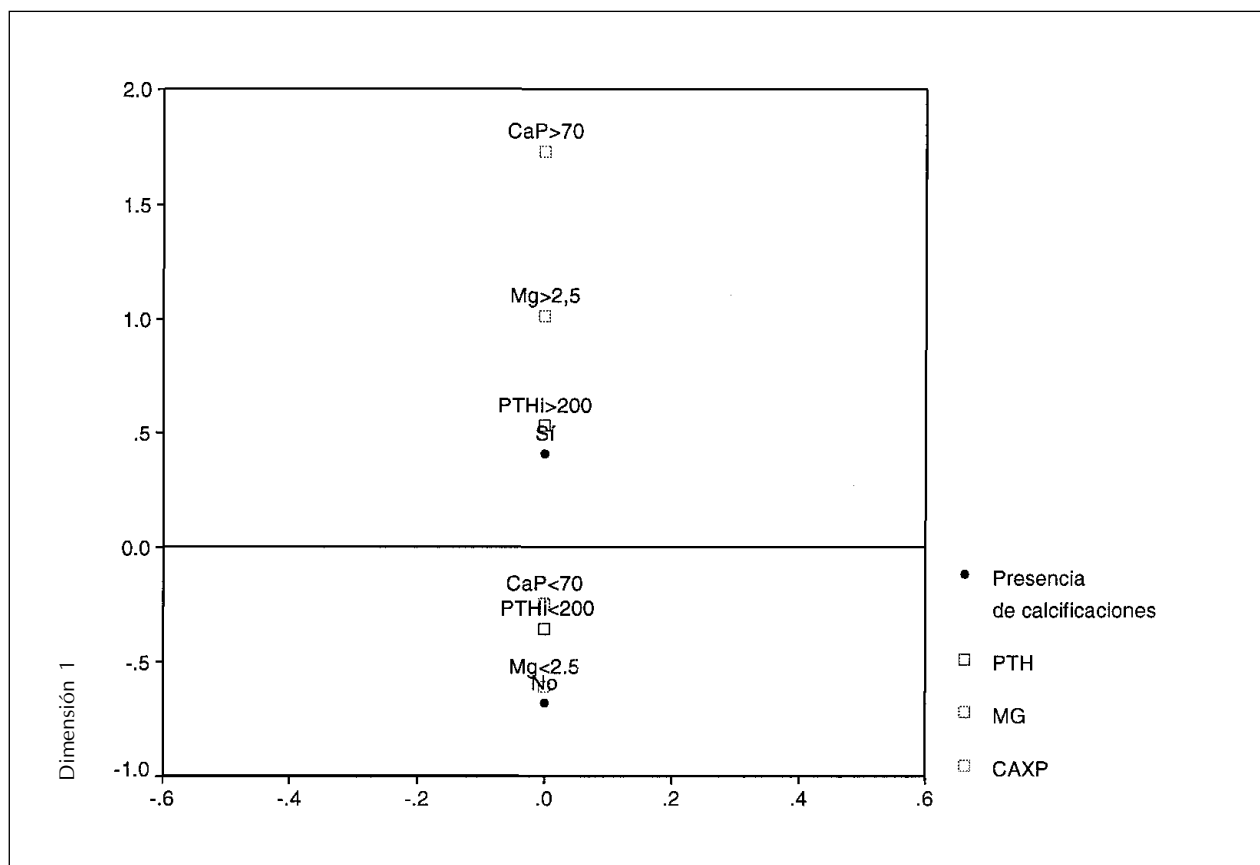


Fig. 2.—Representación de los factores de riesgo y la presencia de calcificaciones extraesqueléticas.

nen a la misma un papel protector frente a calcificaciones²⁰. Igualmente la elevación de PTHi fue casi universal. En los siete pacientes que no presentaron calcificaciones, no hemos encontrado «comportamiento tipo», salvo que la edad era inferior (41 años) y el CaXP normal en seis casos. El Mg estaba aumentado en tres de los pacientes. Los niveles de PTHi tampoco sirvieron como criterio discriminatorio.

El último control practicado incluyó a diez pacientes. Los cinco que en el último control presentaban calcificaciones, eran también de mayor edad (67 frente a 40). Aparecieron con nueva topografía en dos, encontrándose en común el sexo, ambos varones, el CaXP que era normal, al igual que la PTHi e hipermagnesemia. Con el estudio estadístico podría atribuirse a la edad un papel preponderante en la aparición de las calcificaciones. Destaca la aparición leve al principio y con más fuerza al año del seguimiento, de hipermagnesemia como factor asociado. El resto de factores presenta un comportamiento más inestable. Respecto a la determinación

de la topografía de los depósitos en función de las variables, no se puede hablar de relación estable. Parece existir una gran prevalencia en la presencia de calcificaciones de aorta y asociada a los pacientes de mayor edad junto con relación del resto de localizaciones con pacientes «menos mayores».

Aplicando la correlación canónica, constatamos en el estudio basal que las calcificaciones en miembros inferiores se asocian a valores elevados de Mg y CaXP. En el estudio practicado al año, la calcificación de las ilíacas aparece junto con valores de PTHi aumentados y la ausencia de calcificaciones, salvo la del anillo mitral, aparece cerca de los valores de PTH normales.

Concluimos, que en la IRC la aparición de calcificaciones es frecuente, alcanzando en nuestra serie el 62,5% con localización preferentemente a nivel vascular. La duración de la IRC, aun en estadios subclínicos, pensamos tiene una importancia determinante. Es utópico encontrar un mecanismo patogénico único y las calcificaciones se deben a un sumatorio como edad, nefropatía de base, caso de la

diabetes; la dislipemia, frecuente en la uremia, alteraciones del metabolismo calciofósforo; alteraciones de otros iones como el Mg, Al; en ocasiones la iatrogenia y las variaciones bioquímicas inducidas por la propia técnica dialítica.

BIBLIOGRAFIA

1. Parfitt AM: Soft tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med* 124: 544-556, 1969.
2. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B: Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 38: 931-936, 1990.
3. Rostand SG, Sanders PC, Rutsky EA: Cardiac calcification in uremia. *Contrib Nephrol* 106: 26-29, 1994.
4. Wade MR, Chen YJ, Soliman M, Kaptein E, Massry SG, Rahimtoola SH, Chandraratna PA: Miocardial texture and cardiac calcification in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 19:21-24, 1993.
5. Agarwal R, Burns RR, vergne-Marini P: Paraparesis due to massive ectopic paravertebral calcification in a patient on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 22: 717-720, 1993.
6. Katz AL, Hampers CL, Merrill JP: Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure. *Medicine* 48: 337-334, 1969.
7. Fletcher S, Gibson J, Brownjohn AM: Peritoneal calcification secondary to severe hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 10: 277-270, 1995.
8. Longman Adham M: Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *Lab Clin Med* 12:16-26, 1993.
9. Fournier A, Moriniere P, Ben Hamida F, El Esjer N, Shenovda M, Ghazali A, Bouzernidj M, Achard JM, Westell PF: Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl.* 38: S50-S61, 1992.
10. Drüeke TB: A clinical approach to the uremic patients with extraskeletal calcifications. *Nephrol Dial Transplant Suppl.* 3: 37-42, 1996.
11. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT: Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 94: 1507-1604, 1994.
12. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe Jc, Weissberg PL: High expression of genes for calcification regulating proteins in human atherosclerosis plaques. *J Clin Invest* 93: 2393-2401, 1994.
13. Zins B, Petitclerc T, Basile C: Tumoral calcifications in hemodialysis patients: role of aluminium intoxication. *Nephrol* 60: 260-267, 1992.
14. Geffriaud C, Alline E, Page B: Decrease of tumor-like calcification in uremia despite aggravation of secondary hyperparathyroidism: a case report. *Clin Nephrol* 38: 158-161, 1992.
15. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S y cols.: Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 8 335-340, 1993.
16. Robert D, Jorgetti V, Lecreq M: Does vitamin K excess induce ectopic calcifications in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 24: 300-304, 1985.
17. Jarava C, Marti V, Gurpegui ML, Merello JI, Rodríguez-Quezada B, Palma A: Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8: 673-674, 1993.
18. Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller NL, Runnels DE, LeGeros RZ: Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Int* 4: 229-235, 1973.
19. Elman MH, Brown NL, Katzenberg CA: Acute pseudogout in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 139: 795-796, 1979.
20. Meema He, Oreopoulos DG, Rapoport A: Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 32: 388-394, 1987.