

## ARTÍCULO ORIGINAL

# CALCIFICACIONES VASCULARES Y SU POBRE ASOCIACIÓN CON EL TRASTORNO BIOQUÍMICO ÓSEO EN UNA POBLACIÓN EN HEMODIÁLISIS

## VASCULAR CALCIFICATIONS AND THEIR POOR ASSOCIATION WITH METABOLIC BONE DISEASE IN A HEMODIALYSIS POPULATION

Edwin Castillo Velarde<sup>1-2</sup>, Geraldine Atusparia Flores<sup>3</sup>, Cecilia Reinoso Trabucco<sup>3</sup>, Briyith Ruiz Carrasco<sup>3</sup>, Luis Roldán Arbieto<sup>3</sup>

1) Servicio de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma (FAMURP), Lima, Perú

2) Servicio de Nefrología, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú

3) Residencia Médica, Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma (FAMURP), Lima, Perú

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 40 (01): 25-31

### RESUMEN

**Introducción:** Las calcificaciones vasculares forman parte del trastorno mineral óseo en la enfermedad renal crónica y constituye una de las principales causas de mortalidad. Existe plausibilidad y asociación experimental entre el trastorno bioquímico con la calcificación vascular, sin embargo, no existe evidencia suficiente de su asociación clínica. **Objetivo:** Determinar la asociación de las alteraciones bioquímicas del trastorno mineral óseo (calcio >10 mg/dl, fósforo >5 mg/dl, paratohormona >300 pg/ml) con las calcificaciones vasculares valoradas de acuerdo al *score* de Kauppila. **Material y métodos:** Estudio observacional, transversal y analítico. Se incluyeron 97 pacientes con ERC estadio V, en terapia de hemodiálisis, 69% prevalente (establecido en >6 meses) con un tiempo promedio de 5,3 años. Se estableció asociación estadística según test Chi<sup>2</sup> de Pearson y regresión logística. **Resultados:** El 60,8% presentó algún grado de calcificación vascular con un *score* de Kauppila >1 y el 43,3% presentó un *score* ≥3, que fue predominante en la población prevalente en hemodiálisis (78,6%). Sin embargo, no se encontró asociación estadística con

el trastorno bioquímico mineral óseo en el análisis bivariado por Chi<sup>2</sup> ni por regresión logística.

**Conclusiones:** Una valoración transversal de la alteración bioquímica del trastorno mineral óseo no permite establecer su asociación con las calcificaciones vasculares. Es necesario establecer previamente el balance positivo prospectivo de calcio y de fósforo para demostrar esta asociación.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad renal crónica; hemodiálisis; diálisis renal; calcificación vascular; hiperfosfatemia; hipercalcemia; hiperparatiroidismo

### ABSTRACT

**Introduction:** Vascular calcifications are part of the mineral bone disorder in chronic kidney disease and they are one of the main causes of mortality. There is plausibility and experimental association between metabolic disorder and vascular calcification; however, there is not enough evidence for their clinical connection. **Objective:** To determine the association of biochemical alterations of mineral bone disorder (calcium: >10 mg/dL; phosphorus: >5 mg/dL; parathormone:

>300 pg/mL) with vascular calcifications evaluated according to the Kauppila score.

**Methods:** An observational, cross-sectional, analytical study was performed. 97 stage V CKD patients undergoing hemodialysis were included; 69% were prevalent cases (diagnosed within >6 months) with an average time of 5.3 years. A statistical association was established according to Pearson's Chi<sup>2</sup> test and logistic regression. **Results:** A level of vascular calcification was found with a Kauppila score of >1 in 60.8% of patients and of ≥3 in 43.3% of them, being predominant in the prevalent dialysis population (78.6%). However, no statistical association was found with mineral bone disorder in the chi-squared bivariate analysis or the logistic regression. **Conclusions:** A cross-sectional test of the biochemical alteration in mineral bone disorder does not allow to find an association with vascular calcifications. It is necessary to establish a prospective calcium-phosphorus positive balance first to prove this association.

**KEYWORDS:** chronic kidney disease; hemodialysis; renal dialysis; vascular calcification; hyperphosphatemia; hypercalcemia; hyperparathyroidism

## INTRODUCCIÓN

Desde 1901 se reconoce en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) la calcificación como un fenómeno sistémico que involucra tejidos blandos y que puede comprometer hasta el 44% de las vísceras (corazón 44%, pulmón 44%, estómago 29%, riñón 14%).<sup>(1)</sup> Actualmente, el reconocimiento de calcificaciones vasculares en la túnica media es importante por su implicancia en la rigidez arterial, en el incremento de la presión y en la velocidad de onda de pulso e hipertrofia ventricular izquierda, cambios que son consecuentes con la aparición de eventos cardiovasculares en la ERC,<sup>(2-3)</sup> tal es así, que un aumento del *score* de calcificación vascular de 1 se asocia a un hazard ratio (HR) de mortalidad de 2,6 (95%, IC 1,5-4,4).<sup>(5)</sup> También es reconocida

su asociación con los trastornos bioquímicos del fósforo, del calcio y de la paratohormona (PTH), por ejemplo, fisiopatológicamente el aumento del producto Ca/P incrementa la actividad del transportador Pit-1 (co-transportador Na/P), que activa genes osteogénicos para la expresión de osteocalcina, fosfatasa alcalina y promueve la conformación de cristales de apatita a nivel de la matriz vascular.<sup>(2,6-7)</sup>

La hiperfosfatemia, la hipercalcemia y el hiperparatiroidismo también se han asociado a la mortalidad, lo que fue demostrado por Kalantar<sup>(8)</sup> durante un período de seguimiento de dos años. Un estudio retrospectivo demostró que la intervención del trastorno mineral óseo mejora la supervivencia,<sup>(9)</sup> sin embargo, son escasos los estudios clínicos no experimentales que asocian el *score* de calcificación vascular con el trastorno bioquímico mineral óseo, en cuanto a fósforo o calcio sérico. El objetivo de esta investigación fue determinar la asociación de las alteraciones bioquímicas del trastorno mineral óseo con las calcificaciones vasculares, que fueron valoradas según *score* de Kauppila.

## METODOLOGÍA

El estudio fue observacional, transversal y analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con ERC (estadio V) en terapia de hemodiálisis tres veces por semana, en el Servicio de Nefrología del Hospital Guillermo Almenara, a quienes se les realizó una radiografía de aorta abdominal con lectura certificada de un médico radiólogo, previo consentimiento informado y aprobación del Comité de Ética. Se definió como prevalente a aquel paciente con más de seis meses en terapia de hemodiálisis e incidente si fue menor de seis meses. El contenido de calcio en el baño de diálisis utilizado en todos los pacientes fue de 3,5 mEq/L.

Con el objetivo de demostrar la asociación del trastorno bioquímico mineral óseo definido por calcio >10 mg/dl, fósforo >5 mg/dl y PTH >300 pg/ml, en asociación con las calcificaciones vasculares, el presente estudio incrementó el tamaño muestral de una publicación previa<sup>(10)</sup> con

el objeto de establecer una asociación estadística según test  $\chi^2$  de Pearson y regresión logística, con una significancia estadística de  $p < 0,05$ , el análisis descriptivo evaluó media y mediana. El examen de calcio sérico en laboratorio se determinó por espectrofotometría con arsenazo, el de fósforo sérico por espectrofotometría con molibdato y el nivel de hormona paratiroidea (PTH) con quimioluminiscencia.

La lectura radiográfica se realizó según los parámetros de calcificación vascular de acuerdo al *score* de Kauppila,<sup>(11)</sup> que considera la presencia de depósitos cálcicos en la aorta adyacente a cada segmento vertebral, teniendo en cuenta tanto la pared aórtica anterior como la posterior. Se gradúa de la siguiente manera, 0: no depósitos cálcicos aórticos; 1: depósitos cálcicos menos de 1/3 de la longitud del segmento aórtico correspondiente; 2: más de 1/3, pero menos de 2/3; 3: más de 2/3. La puntuación máxima puede ser hasta 24, si están afectadas tanto la cara anterior y posterior de la aorta, a nivel de las cuatro vértebras lumbares,

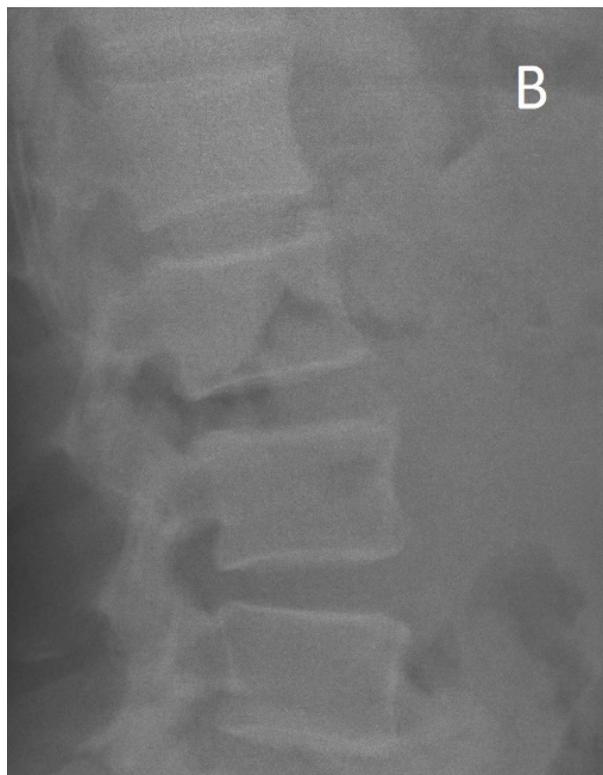
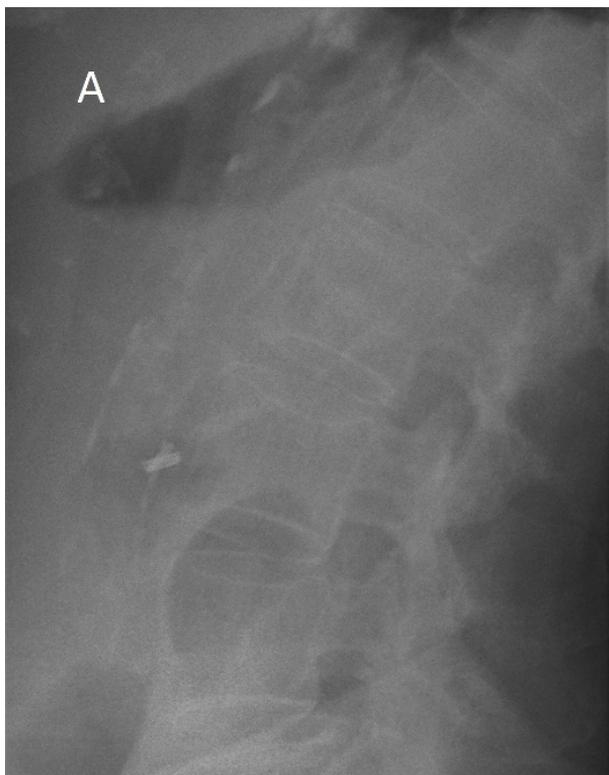
con puntuación de 3 por cada segmento.<sup>(9)</sup>

## RESULTADOS

Se incluyeron 97 pacientes, el 67% eran prevalentes con una mediana de 2 años (RIQ 4,96) en hemodiálisis. La edad media fue de 60,2 años ( $\pm 16$ ) y el 56% varones. Las causas más frecuentes de ERC fueron diabetes e hipertensión arterial, de 31 y 28% respectivamente. El 60,8% presentó algún grado de calcificación vascular con un *score* de Kauppila  $> 1$ , el 43,3% presentó un *score*  $\geq 3$  asociado a riesgo cardiovascular,<sup>(5)</sup> que fue predominante en la población prevalente (78,6%). En la **Figura 1** se muestran radiografías de los pacientes que fueron valorados según el *score* de Kauppila.

En cuanto al trastorno bioquímico mineral óseo, la media de los valores de calcio (9,4 mg/dl,  $\pm 0,9$ ) y fósforo (4,5 mg/dl,  $\pm 1,4$ ) fueron normales. En el caso de la paratohormona, la mediana (143 pg/ml, RIQ 355,6) estuvo próxima al valor objetivo (entre 150 y 300 pg/ml), las medidas de

**Figura 1.** Radiografía de paciente hipertensa (A) de 78 años, con 5 años en hemodiálisis (*score* 21), y un paciente diabético (B) de 71 años, con 3 meses en hemodiálisis (*score* 0)



tendencia central se muestran en la **Tabla 1**.

Un valor de fósforo >4.5 y 5 mg/dl se encontró en el 36,1% y el 21,6% respectivamente, calcio >10 mg/dl en 22,7% y PTH >300 pg/ml en 30,9%. Estos valores no tuvieron asociación estadística significativa con el índice de calcificación vascular en el análisis bivariado con fósforo >4,5 mg/dl (p:0,373), fósforo >5 mg/dl (p:0,939), calcio >10 mg/dl (p:0,718) y PTH >300 pg/ml (p:0,455). Tampoco se demostró asociación por regresión logística, siendo la variable independiente de Kaupilla >3 y las dependientes: fósforo >4,5 mg/dl,

calcio >10 mg/dl, PTH >300 pg/ml, edad mayor de 65 años, sexo y tiempo en diálisis.

Si bien el 60,8% de la muestra total presentó al menos alguna de las alteraciones bioquímicas del trastorno mineral óseo (hipercalcemia >10 mg/dl, hiperfosfatemia >5 mg/dl, hiperparatiroidismo >300 pg/ml) y el 61,9% de los pacientes con *score* de Kaupilla  $\geq 3$  tenían alguna de las alteraciones bioquímicas mencionadas, no hubo asociación con el índice de calcificación vascular (p:0.849) ni tampoco en la población prevalente en hemodiálisis (n:66, p:0,786), como se muestra en la **Tabla 2**.

**Tabla 1.** Medidas de tendencia central, dispersión y características clínicas de la muestra (n: 97)

	Media	Desviación	Mínimo	Máximo	Mediana	RIQ
Edad (años)	60.2	15.8	18	92	-	-
Tiempo en hemodiálisis (años)	3.6	4.8	0	30	2	4.9
Calcio (mg/dl)	9.4	0.9	6.8	12.5	9.5	1.2
Fósforo (mg/dl)	4.5	1.4	1	9.5	4.4	1.8
Paratohormona (pg/ml)	344.7	486.5	12.2	2500	143	355.6
Score de Kaupilla (0-24)	4	5	0	21	2	6.5
Hipertensión arterial n (%)	30 (31)	-	-	-	-	-
Diabetes Mellitus n (%)	27 (28)	-	-	-	-	-
Sexo masculino n (%)	56 (56)	-	-	-	-	-
Sexo femenino n (%)	41 (44)	-	-	-	-	-

**Tabla 2.** Asociación entre el trastorno bioquímico mineral óseo con un *score* de calcificación vascular  $\geq 3$  en la muestra total y en la muestra prevalente en hemodiálisis (>6 meses)

	Score de Kaupilla $\geq 3$						
	Total de pacientes (n:97)			Pacientes prevalentes (n:66)			
	,00	1,00	Total	,00	1,00	Total	
Trastorno mineral óseo (fósforo >5 mg/dl o calcio >10 mg/dl o paratohormona >300 pg/ml)	No	22	16	38	9	10	19
		40,0%	38,1%	39,2%	27,3%	30,3%	28,8%
	Si	33	26	59	24	23	47
		60,0%	61,9%	60,8%	72,7%	69,7%	71,2%
Total		55	42	97	33	33	66
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi <sup>2</sup> de Pearson		,036 <sup>a</sup>	1	0.849	,074 <sup>b</sup>	1	0,786

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16,45

b. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,50

## DISCUSIÓN

Las calcificaciones vasculares son un fenómeno cuya patogénesis se extiende durante varios años, lo que es acorde a la temporalidad de este estudio; la preponderancia fue mayor en la población prevalente. Si bien existen otros factores intervinientes en las calcificaciones, como la diabetes y la enfermedad vascular periférica aterosclerótica (la diabetes y la hipertensión arterial fueron causa de enfermedad renal en el 28% y el 31% respectivamente), el *score* de Kauppila valora las calcificaciones en la aorta abdominal a nivel de las primeras cuatro vértebras lumbares y no a nivel distal, donde predominan los depósitos cálcicos ateroscleróticos.

En este estudio, el 60% de los pacientes presentaron al menos alguna de las alteraciones bioquímicas de la enfermedad mineral ósea, pero no tuvieron asociación estadística con las calcificaciones vasculares y, aproximadamente, la cuarta parte tuvo hipercalcemia o hiperfosfatemia. Sin embargo, las medias de calcio y fósforo sérico fueron normales, y la PTH discretamente aumentada.

El estudio CORD,<sup>(12)</sup> que determinó la calcificación vascular de la aorta abdominal según *score* de Kauppila en 933 pacientes, reportó un *score* de calcificación  $\geq 1$  en el 81% de los pacientes y no encontró asociación con el valor sérico de fósforo. Un estudio que incluyó 190 pacientes, y que también valoró el *score* de calcificación vascular en la aorta abdominal, encontró una asociación con el índice calcio/fósforo, pero no con el fósforo sérico, reportando los valores promedio de calcio de 9,2 mg/dl, fósforo de 5,4 mg/dl y PTH de 140 pg/ml.<sup>(13)</sup> Por estos antecedentes, y lo referido a continuación, consideramos improbable la posibilidad de un error tipo II.

La no asociación con trastornos bioquímicos indica que el nivel sérico de calcio y fósforo es un mal indicador relacionado al balance positivo en nuestro organismo. Un balance positivo de calcio, por ejemplo, se asocia al consumo de quelantes cálcicos, al uso de soluciones de un

baño de diálisis con alto contenido de calcio, como en esta muestra, y al consumo de análogos de vitamina D.<sup>(14-15)</sup> El paciente con ERC no presenta una infrarregulación o impedimento de la absorción intestinal de calcio, por el contrario, el porcentaje de absorción de calcio se incrementa al consumirse 800 mg/d de calcio, de  $5 \pm (21\%)$  a  $47 \pm (10\%)$ , o si se consume 2000 mg/d, de  $16 \pm (26\%)$  a  $41 \pm (11\%)$ .<sup>(16)</sup> A pesar de que exista una disminución del calcitriol en la ERC, la absorción intestinal de calcio aumenta, lo cual se asocia con una absorción por vía paracelular no saturable y en probable respuesta compensatoria del receptor sensible de calcio (CaSR).<sup>(16-17)</sup> Pese a ello, normalmente los valores séricos de calcio no se modifican en pacientes sometidos a dietas con 800 a 2000 mg/d, debido a la existencia de mecanismos que permiten un ajuste en su regulación, como por ejemplo el control “minuto a minuto” de calcio mantenido de manera fisiológica:

1) homeostasis con las proteínas que interaccionan dinámicamente con el plasma, con las membranas celulares excitables y con las proteínas de la superficie mineral ósea osteonectina y osteocalcina;

2) por su equilibrio con la solubilidad de los cristales de hidroxiapatita en interacción con la PTH.<sup>(18-19)</sup>

Por estas razones, los niveles séricos de calcio constituyen un pobre reflejo del metabolismo del calcio y tienen poca correlación con la sobrecarga de calcio.<sup>(20)</sup> Del mismo modo, existe un balance positivo de fósforo que no logra atenuarse con la remoción de la hemodiálisis.<sup>(21-22)</sup> Finalmente, existe una relación inversa entre calcio y fósforo que induce a una interpretación no ajustada del balance positivo entre calcio y fósforo, pero que, sin embargo, siguen promoviendo calcificación vascular activa.<sup>(23)</sup>

En conclusión, una valoración transversal de los trastornos bioquímicos de la enfermedad mineral ósea no permite establecer su asociación con las calcificaciones vasculares, incluso en una población con 3 años en hemodiálisis. Se sugiere la necesidad de establecer una investigación

longitudinal para valorar el balance prospectivo de calcio y fósforo, y para establecer su asociación con las calcificaciones vasculares.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis.* 1997;29(4):641-9.
- 2) Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):2959-64.
- 3) Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):189-94.
- 4) Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1599-605.
- 5) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001;38(4):938-42.
- 6) Hruska KA, Mathew S, Lund RJ, Memon I, Saab G. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: the links between bone and the vasculature. *Semin Nephrol.* 2009;29(2):156-65.
- 7) Neven E, De Schutter TM, De Broe ME, D'Haese PC. Cell biological and physicochemical aspects of arterial calcification. *Kidney Int.* 2011;79(11):1166-77.
- 8) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70(4):771-80.
- 9) Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1423-9.
- 10) Castillo-Velarde E, Atusparia-Flores G, Reinoso-Trabucco C, Cruz-Huertas B, Ruiz-Carrasco B, Gallegos-Flores A, et al. Evaluación de las calcificaciones vasculares y trastorno mineral óseo de la ERC en hemodiálisis. *Rev Fac Med Hum.* 2018;18(3):39-46.
- 11) Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132(2):245-50.
- 12) Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):4009-15.
- 13) Maruyama N, Higuchi T, Ono M, Oguma H, Nakamura Y, Utsunomiya K, et al. Correlation between aortic calcification score and biochemical parameters in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2019;198:40-51.
- 14) Castillo Valverde ER. Informe EMO (enfermedad mineral ósea). Lima: Colegio Médico del Perú, 2015, p. 28-30.
- 15) Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium balance in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(3):214-21.
- 16) Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int.* 2012;81(11):1116-22.
- 17) Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1171-6.
- 18) Talmage DW, Talmage RV. Calcium homeostasis: how bone solubility relates to all aspects of bone physiology. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(2):108-12.
- 19) Talmage RV, Mobley HT. The concentration of free calcium in plasma is set by the extracellular action of noncollagenous proteins and hydroxyapatite. *Gen Comp Endocrinol.* 2009;162(3):245-50.
- 20) Phang JM, Berman M, Finerman GA, Neer RM, Rosenberg LE, Hahn TJ. Dietary perturbation of calcium metabolism in normal man: compartmental analysis. *J Clin Invest.* 1969;48(1):67-77.
- 21) Messa P, Cerutti R, Brezzi B, Alfieri C, Cozzolino M.

- Calcium and phosphate control by dialysis treatments. *Blood Purif.* 2009;27(4):360-8.
- 22) Palmer BF. Individualizing the dialysate in the hemodialysis patient. *Semin Dial.* 2001;14(1):41-9.
- 23) Felsenfeld AJ, Rodriguez M. Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(4):878-90.

---

Recibido: 14 de octubre de 2019  
En su forma corregida: 11 de diciembre de 2019  
Aceptación final: 9 de enero de 2020  
Dr. Edwin Castillo Velarde  
Servicio de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú  
e-mail: edwin.castillo@urp.edu.pe