

HIPERFOSFOREMIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA: UN PROBLEMA ANTIGUO EN COMPLETA VIGENCIA

La hiperfosforemia (hiper P) es una consecuencia habitual de la insuficiencia renal crónica (IRC). Desde los años 60 se sabe que el fósforo (P) tiene un papel crucial en la aparición y desarrollo del hiperparatiroidismo (HPT) secundario¹. Esta idea fue sintetizada por Bricker et al en la llamada *trade off hypothesis*, que describe la siguiente secuencia patogénica: descenso del filtrado glomerular → disminución de la excreción de fósforo → hiper P → hipocalcemia → aumento de hormona paratiroidea (PTH) → aumento de la excreción urinaria de fósforo → normalización de la fosforemia, aunque a expensas del incremento sostenido de la producción de PTH. Otros aspectos de interés de la relación P-PTH en la insuficiencia renal terminal (IRT) son la falta de respuesta inhibitoria de la secreción de PTH a la vitamina D en presencia de niveles elevados de P y el posible papel del P como estimulador directo de la producción de PTH, con lo que acaba de completarse un conjunto de al menos 3 razones que vinculan al P elevado con la PTH elevada.

Además de este papel en la aparición del HPT, en trabajos más recientes se ha demostrado que el incremento del nivel de P se relaciona directamente con una mayor morbilidad cardiovascular de los pacientes con IRT². En el registro de 1996 de la Sociedad Española de Nefrología, la causa cardiovascular fue responsable del 53% de los fallecimientos³. La *National Kidney Foundation* de los EE.UU. encontró una morbilidad cardiovascular alrededor de 30 veces superior y una proporción extremadamente alta de episodios cardiovasculares de evolución fatal en los pacientes en diálisis comparados con sus controles sin enfermedad renal⁴. Estos datos dan una idea de la magnitud del problema y de la importancia de incidir sobre los factores de riesgo.

En pacientes con IRT existen lesiones arterioscleróticas de gran intensidad^{5,6}, siendo la calcificación un componente casi universal de la enfermedad vascular de la IRT, que comienza antes de entrar en programa de diálisis y que puede permanecer e incluso agravarse tras el trasplante. Se cree que el proceso de calcificación se regula de una forma similar a la formación ósea, de forma que la PTH, el calcitriol y los elementos fundamentales de la mineralización ósea (Ca y P) son esenciales. Por otra parte, la PTH favorece *per se* el desarrollo de engrosamiento arteriolar, fibrosis miocárdica intersticial y aterogénesis, pudiendo contribuir, por tanto, al empeoramiento de la patología cardiovascular⁷. Sin embargo, la relación entre las alteraciones del metabolismo Ca/P y las calcificaciones vasculares de la uremia va más allá del simple producto Ca × P. Por una parte, la experiencia de las 2 primeras décadas de la diálisis y del HPT primario indican que el incremento de PTH da lugar a calcificaciones, que suelen persistir después de la paratiroidectomía, revelando la incapacidad de los mecanismos de recambio y reabsorción para resolverlas⁸. Por otra, nos encontramos con la enfermedad ósea adinámica (EOA), entidad donde predomina el bajo remodelado con mayor masa de Ca intercambiable y por tanto mayor probabilidad de calcificaciones extraesqueléticas⁹. También se ha observado una mayor relación entre la estenosis aórtica calcificada y la EOA, la administración de vitamina D y los niveles de P que con el HPT¹⁰. A la vista de estos datos, es evidente que un control adecuado del metabolismo mineral es fundamental no sólo por la osteodistrofia renal, sino por la comorbilidad que acarrea. El principal beneficio que

se puede obtener con la reducción del P sérico es una mayor síntesis de calcitriol y un menor estímulo de la PTH, y en consecuencia un mejor control del Ca, además de disminuir su efecto *per se* en las calcificaciones de los vasos¹¹⁻¹³. Durante muchos años se ha considerado que un P plasmático < 6,5 mg/dl y un Ca × P ≤ 70 mg²/dl² eran cifras aceptables, a pesar de ser francamente patológicas en la población normal. Sin embargo no existían verdaderas evidencias al respecto, lo que se puso de manifiesto en un estudio realizado por Block et al¹⁴, en el que se demostró que en los pacientes con un P > 6,5 mg/dl, la mortalidad aumentaba hasta un 27% y que llegaba al 35% si el Ca × P era mayor de 55 mg²/dl². Estos datos sugieren claramente que es necesario un control más estricto del P y del producto Ca × P que el que se viene realizando hasta ahora.

El control de la hiper P en pacientes en prediálisis se fundamenta en las evidencias histológicas de enfermedad ósea en fases tempranas de la IR. En un estudio realizado por Foley et al¹⁵ se encontró que una gran proporción de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) terminal tenían patología cardiovascular, que determinaba su evolución en diálisis. Las normas de actuación clínica en Nefrología (NAC) sobre osteodistrofia renal de la Sociedad Española de Nefrología¹⁶ dividen la evolución de la IR en 3 períodos. En la primera fase, con IR leve-moderada (aclaramiento de creatinina hasta 40 ml/min), los valores séricos de Ca, P, fosfatasa alcalina, PTH y bicarbonato sérico suelen ser normales. En este período se puede “colaborar” con el organismo a través de consejos dietéticos, evitando el exceso de proteínas y realizando una ligera restricción de P (800 a 1.000 mg/día). En la segunda fase, que corresponde a un aclaramiento de creatinina entre 25-40 ml/min, la PTH suele comenzar a ascender y el descenso de la 1,25-vitD₃ es más evidente, mientras el resto de los parámetros suelen mantenerse dentro de la normalidad. Se entraría en la tercera fase cuando el aclaramiento se sitúa por debajo de 25 ml/min. En este momento la PTH casi siempre está elevada, el Ca suele ser bajo, el calcitriol está bajo y el P puede ser normal o elevado. En estas 2 fases la actitud en el metabolismo Ca/P debe ser más activa. Las acciones más relevantes serían: a) restricción proteica para disminuir el aporte de P; b) la administración de suplementos como el carbonato y el acetato cálcico, que además de mantener cifras de Ca plasmático en el límite alto de la normalidad, actúan como captadores de P y mejoran la acidosis, y c) la administración de metabolitos de la vitamina D, que aunque ejercen efectos beneficiosos sobre el hueso en fases tempranas de la IR¹⁷, suelen pautarse en fases tardías. La dosis de vitamina D se debe ajustar teniendo como objetivo normalizar los valores de Ca y mantener unos niveles de PTH que permitan un recambio óseo normal. En la guía europea se recomienda mantener los siguientes valores: Ca plasmático 8,8 a 11 mg/dl, P plasmático 2,5-4,6 mg/dl, Ca × P < 55 mg²/dl², PTH 85-170 pg/ml, aunque estas últimas cifras oscilan en función del grado de IR.

En cuanto a los pacientes en diálisis, la dieta que actualmente se recomienda contiene de 1 a 1,2 g/kg/día de proteínas y entre 800 a 1.400 mg/día de P, de los que se absorben entre el 60% y el 70%, pudiendo llegar al 86% si el paciente recibe calcitriol o disminuir al 30% cuando el paciente toma adecuadamente los fármacos ligantes de P. Con una hemodiálisis convencional se eliminan aproximadamente unos 600-700 mg de P 3 veces a la semana, lo que re-

sulta claramente insuficiente en pacientes que reciben un aporte nutricional normal¹⁸. Este aspecto, el de una dieta suficiente, es crítico en muchos casos, ya que las recomendaciones de alimentación actuales, que han resultado eficaces en la prevención de la desnutrición en la uremia y de la morbilidad asociada a la misma, resultan contraproducentes a la hora de controlar la hiper P. Este dilema es de difícil solución, excepto a través de la terapia renal sustitutiva a grandes dosis. Las causas más frecuentes de hiper P en los pacientes en diálisis son: la alta ingesta de P, el incumplimiento del tratamiento con fármacos captadores de P, la administración de vitamina D y una mala eficacia de la diálisis. En la práctica clínica es importante identificar las posibles causas de hiper P y actuar sobre ellas, restringiendo en la medida de lo posible los alimentos con mayor contenido en P, adecuando la ingesta de fármacos ligantes de P, disminuyendo la dosis de vitamina D o intentando mejorar la diálisis utilizando baños con contenido cálcico adecuado a cada paciente, aumentando el tiempo y la frecuencia de las sesiones y utilizando membranas de mayor superficie¹⁹. Se investigan fármacos ligantes que no contengan Ca (la hipercalcemia agrava el $\text{Ca} \times \text{P}$) ni aluminio (intoxicación aluminica). Se acaba de comercializar en España el sevelamer, que es un hidrogel que logra controlar el P (capacidad ligante similar al carbonato cálcico), sin producir hipercalcemia, y además tiene un efecto beneficioso sobre el metabolismo lipídico, pero cuyo coste es mayor que los fármacos habituales, siendo además necesaria la toma de gran número de cápsulas para lograr el efecto deseado. El otro frente de investigación está en fármacos análogos a la vitamina D que supriman la PTH sin inducir modificaciones en el Ca y P, de los cuales hay varios en fases avanzadas de investigación clínica e incluso comercializados. Una observación de alto interés es que el problema de la hiper P y del producto $\text{Ca} \times \text{P}$ elevado desaparecen, incluso sin la toma de quelantes, en los programas de diálisis diaria²⁰, lo que constituye un argumento de singular importancia a favor de la utilidad de estas nuevas pautas de mayor frecuencia dialítica. En resumen, en el momento actual la hiper P se ha convertido en un objetivo terapéutico fundamental en los pacientes con IRC, tanto en prediálisis como en diálisis, no sólo por su efecto sobre el metabolismo óseo, sino por su importancia en la patología cardiovascular, por efecto directo sobre las calcificaciones vasculares o indirecto, mediado por estímulo de la PTH. Es igualmente importante reseñar que las cifras consideradas "adecuadas" de P plasmático y $\text{Ca} \times \text{P}$ son mucho más bajas que las admitidas hasta el momento, lo que obliga a un control mucho más riguroso y a un tratamiento más intenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 492-499.
2. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1.226-1.237.
3. Spanish Nephrology Association Committee. 1997 Spanish Nephrology Association (Sociedad Española de Nefrología) report on dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2.841-2.845.
4. Excerpts from the US Renal Data System 1998. Annual Data Report. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Supl 1): 51-62.
5. Lindner A, Charra B, Sherard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
6. Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, Merrill JP. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1975; 7 (Supl 2): S167-S175.
7. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383-392.
8. Hutchison AJ, Whitehouse NW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Gokal R. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3 and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 1.071-1.077.
9. Kurz P, Mounier-Faugère MC, Bognar P, Werver E, Roth P, Vlachojannis J, et al. Calcium kinetics in patients with renal bone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 855-861.
10. Malerge MC, Urena P, Prieur P, Guedon-Rapoud C, Petrover M. Incidence and development, of aortic stenosis in chronic hemodialysis. An ultrasonographic and biological study of 112 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90: 1.595-1.601.
11. Amman K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphatemia- A silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2.085-2.087.
12. Levin NW, Hulbert-Shearon T, Strawder Man RL. Which causes of death are related to hyperphosphatemia in hemodialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 21.
13. Marchais S, Metivier F, Guerin A, London GM. Association of phosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2.178-2.183.
14. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Jones RT. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
15. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barré PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192.
16. Grupo de Trabajo sobre Osteodistrofia Renal. Tratamiento sustitutivo de la Insuficiencia Renal Crónica. Osteodistrofia Renal. En: Normas de Actuación Clínica en Nefrología. Sociedad Española de Nefrología. Madrid: Ed. Harcourt España SA, 1999; 79-93.
17. Coburn JW, Elangovan L. Prevention of metabolic bone in the Pre-End-Stage Renal Disease Setting. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S71-S77.
18. Rufino M, Bonis E, Martin M, Rebollo S, Miquel R, Cobo M, et al. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Supl 3): S65-S67.
19. Drüeke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Supl 5): S32-S33.
20. Charra B, Calémard E, Ruffety M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1.286-1.291.

M. ALBALATE RAMÓN*,
J.R. BERLANGA ALVARADO Y C. CAMELO DÍAZ
Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
*Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo.
Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica.