



Importancia del concepto «fosfatemia adecuada» como factor de riesgo de hiperfosfatemia

W. G. Douthat*, A. Alles**, S. Marinovich**, S. Tirado***, A. Peñalba*** y S. Prudkin****

GEMOR (Grupo de Estudio Multicéntrico de la Osteodistrofia Renal). Sociedades de Nefrología de Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos y Tucumán. Argentina.

*Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba. Carrera de Posgrado en Nefrología. Universidad Católica de Córdoba. **Instituto de Nefrología de San Lorenzo. Santa Fe. ***Centro del Riñón y Diálisis. Tucumán. ****Instituto de Urología. Paraná. Entre Ríos. Argentina.

RESUMEN

En 1999 GEMOR realizó una encuesta entre centros de diálisis de Argentina para conocer la realidad de dicha patología en el país. Presentamos los resultados relacionados al fósforo.

Participaron 80 centros de diálisis (24% de los centros nacionales), donde dializaban 4.512 pacientes (34% del país).

El 95% determinaban Calcio y Fósforo sérico en forma mensual. El 83,5% pretendía en sus pacientes una fosfatemia entre 4,5 y 5,5 mg/dl, mientras que en el 10,1% el objetivo estaba entre 5,5 y 6,5 mg/dl. La media porcentual de fosfatemia superior a 6 mg/dl fue del $28,8 \pm 15,9\%$. Cinco de 77 centros reportaron que no tenían pacientes hiperfosfatémicos en la última determinación mensual.

Los que pretendían una fosfatemia entre 5,5 y 6,5 mg/dl, tenían un porcentaje de pacientes con fosfatemia mayor de 6 mg/dl superior a aquellos que pretendían entre 4,5 y 5,5 mg/dl ($42,8 \pm 16,7$ vs $27,1 \pm 15,2\%$ respectivamente, $p = 0,007$). Mientras que la media de fosfatemia también fue superior ($6,4 \pm 0,7$ vs $5,3 \pm 0,7$ mg/dl respectivamente, $p = 0,0001$).

Esto sugiere que los centros donde se pretendía mayor fosfatemia tenían más casos de hiperfosfatemia. Existen centros sin pacientes hiperfosfatémicos. Esto supone o un buen control de la fosfatemia o resultados de laboratorio «falsos negativos».

Palabras clave: Osteodistrofia renal. Hiperfosfatemia. Diálisis. Hiperparatiroidismo secundario.

PHYSICIAN MISCONCEPTION OF «ADEQUATE PHOSPHATEMIA» MAY BE A DETERMINANT FACTOR FOR HYPERPHOSPHATEMIA

SUMMARY

Hyperphosphatemia is an important risk factor of secondary hyperparathyroidism and extraosseous calcifications in chronic renal failure patients. In this study our hypothesis is that physicians misconception of adequate phosphatemia is a risk factor for hyperphosphatemia.

Correspondencia: Dr. Walter Guillermo Douthat
Sección Metabolismo Óseo Mineral
Servicio de Nefrología
Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba
Naciones Unidas, 346 (5016)
Córdoba (Argentina)
E-mail: wdouthat@powernet.net.ar

In 1999 GEMOR sent a renal osteodystrophy inquiry to different hemodialysis centers in Argentina. It included 80 dialysis centers in 17 Argentinian provinces. The enquire had 33 questions about renal osteodystrophy. Here we report the section related to phosphorous metabolism.

We obtained responses from 80 dialysis centers (4,512 dialysis patients), which represents about 24% of Argentinian dialysis centers.

Physicians considered phosphorous levels between 4.5 to 5.5 mg/dl in 83.5% of centers as adequate, and between 5.5 to 6.5 mg/dl in 10.1%. Five out of 77 centers reported that they had no patients with hyperphosphatemia. The percentage of hemodialysis patients that had more than 6 mg/dl in each center was $28.8 \pm 15.9\%$. Those centers that aimed for phosphatemia between 5.5 and 6.5 mg/dl, had a higher percentage of patients with phosphatemia above 6 mg/dl than those aiming for between 4.5 and 5.5 mg/dl (42.8 ± 16.7 vs $27.1 \pm 15.2\%$ respectively, $p = 0.007$), and had higher mean of phosphatemia (6.4 ± 0.7 vs 5.3 ± 0.7 mg/dl respectively, $p = 0.0001$), than the last group.

In conclusion, a higher mean phosphate level was obtained in hemodialysis centers where physicians considered higher pre-dialysis target levels. Some centers had no patients with hyperphosphatemia (neglect or good control?).

Key words: Renal osteodystrophy. Hyperphosphatemia. Dialysis. Secondary hyperparathyroidism.

INTRODUCCIÓN

La hiperfosfatemia es un trastorno con elevada prevalencia en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con diálisis¹⁻³. Según datos de registros de pacientes en diálisis en Estados Unidos, el valor medio de fósforo sérico fue de $6,2 \pm 2,0$ mg/dl, de calcio $9,4 \pm 1,0$, el producto fósfo-calcico de 57 ± 19 mg²/dl² y la PTH de 387 ± 783 pg/ml⁴⁻⁶. Block y cols., encontraron que un 39% de los pacientes en hemodiálisis presentaban fosfatemia superior a 6,5 mg/dl⁵.

Diversos estudios clínicos-epidemiológicos demuestran que la hiperfosfatemia representa un factor independiente que influye significativamente, no solo en la morbilidad sino también en la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis⁴⁻⁷. Cuando la fosfatemia es superior a 7,9 mg/dl, el riesgo relativo de muerte es un 39% superior comparado con pacientes con un fósforo sérico entre 2,5 y 6,5 mg/dl. Asimismo, un producto fósfo-calcico superior a 72 mg²/dl², presente en un 20% de los pacientes, se asocia con un riesgo relativo de muerte del 34%, comparado con aquellos con un producto fósfo-calcico entre 42 y 52 mg²/dl^{25,26}.

Se han descrito diversos factores como responsables de la hiperfosfatemia de los pacientes en diálisis^{1,2} como los relacionados a la dieta, el remodelado óseo o la diálisis. Sin embargo, se nombra poco acerca de la responsabilidad del nefrólogo en los resultados encontrados en sus pacientes.

Recientemente, se han publicado datos referentes a la prevalencia de los distintos tipos de osteodistrofia renal y controles de aluminio en Iberoamérica⁸⁻¹¹. En Argentina existen pocos datos poblacionales acerca del estado del metabolismo fósfo-calcico y de su manejo por parte de los nefrólogos.

Presentamos los resultados referentes a los niveles de fósforo y manejo de la hiperfosfatemia, obtenidos de una encuesta sobre osteodistrofia renal realizada en centros de diálisis de Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el año 1999, el Grupo de estudio de la Osteodistrofia Renal en Argentina (GEMOR) realizó una encuesta sobre osteodistrofia renal en diversos centros de diálisis del país. Se enviaron a los nefrólogos responsables de dichos centros, un formulario conteniendo 33 preguntas con el objetivo de conocer datos acerca del manejo del metabolismo fósfo-calcico en la población en diálisis. Las encuestas fueron enviadas por correo o correo electrónico y si bien las respuestas podían ser anónimas, este hecho se dio en solo 2 de 80 encuestas contestadas. Se remitió la encuesta a prácticamente todos los centros de diálisis de las provincias de Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos y Tucumán y muchos de los centros de diálisis de las restantes provincias argentinas.

Los datos al cual hacemos referencia en este artículo son los obtenidos exclusivamente con respec-

to al manejo del fósforo. Las preguntas son detalladas juntamente con las respuestas.

Para el análisis estadístico se tuvieron en cuenta el criterio adoptado al realizar las preguntas y los resultados en valores absolutos y en forma porcentual para cada pregunta. Además se relacionaron los datos de las respuestas de dos preguntas referentes al mismo tema. Para esto se estudió la estadística básica y se realizaron comparaciones entre grupos mediante el test de la *t* de Student.

RESULTADOS

En total respondieron a la encuesta 80 centros que dializaban 4.512 pacientes, lo que representa aproximadamente el 24% de los cerca de 330 centros de diálisis y el 34% de los casi 13.000 pacientes en diálisis en Argentina en el año 1999.

Los principales datos obtenidos de acuerdo a cada pregunta realizada fueron:

1. ¿Cuántas veces al año determina calcio y fósforo de rutina en sus enfermos en diálisis?

El 95% de los centros realizaban una determinación mensual de calcio y fósforo, mientras que 3 centros lo hacían en forma bimensual y 1 en forma cuatrimestral.

2. ¿Cuál es el nivel de fósforo sérico que pretenden mantener en sus enfermos en diálisis?

La mayoría de los nefrólogos (83,5%) respondieron que pretendían una fosfatemia entre 4,5 y 5,5 mg/dl para sus pacientes. Sin embargo, en 5 casos (6,3%) la respuesta fue que pretendían una fosfatemia menor a 4,5 mg/dl y en 8 casos (10%) el objetivo estaba entre 5,5 y 6,5 mg/dl.

3. Cuando pretende modificar o suspender el tratamiento con vitamina D para tratar el hiperparatiroidismo secundario ¿Con qué frecuencia determina niveles de calcio y fósforo sérico?

Cuando los pacientes están recibiendo tratamiento con pulsos orales o e.v. de vitamina D todos los centros realizaban al menos 1 determinación mensual de fosfatemia. Sin embargo, solamente el 35,1% lo hacía en forma quincenal y el 9,5% semanal, mientras que el 55,4% lo hacía solo mensualmente.

4. ¿Qué porcentaje de sus pacientes tiene fósforo sérico superior a 6 mg/dl en la última determinación mensual?

El porcentaje de pacientes con fosfatemia superior a 6 mg/dl fue del $28,8 \pm 15,9\%$ con un rango amplio de respuestas, ya que mientras algún centro reportó que el 60% de sus pacientes superaba ese nivel de fosfatemia, en 5 centros (7%) la respuesta fue de 0%, es decir que en estos centros no se reportaban pacientes con hiperfosfatemia.

5. ¿Cuál fue el promedio de fosfatemia en la última determinación mensual?

El 53,9% de los centros reportaron un promedio de fosfatemia entre 5 y 6 mg/dl. Sin embargo, el 1,3% reportó un promedio de fosfatemia entre 3 y 3,5 mg/dl y el 19,7% un promedio superior a 6 mg/dl.

Al relacionar los datos de las preguntas 2 y 4 se observa que en aquellos centros donde la fosfatemia pretendida en sus pacientes estaba entre 5,5 y 6,5 mg/dl, el porcentaje de sus pacientes con fósforo sérico superior a 6 mg/dl era significativamente mayor a los que pretendían obtener una fosfatemia entre 4,5 y 5,5 mg/dl ($42,8 \pm 16,7$ vs $27,1 \pm 15,2\%$ respectivamente, $p = 0,007$) (fig. 1).

De la misma manera si relacionamos los datos de las preguntas 2 y 5 comprobamos que los centros donde pretendían una fosfatemia entre 5,5 y 6,5 mg/dl reportaban una media de fosfatemia significativamente mayor con respecto a los que pretendían niveles entre 4,5 y 5,5 mg/dl ($6,4 \pm 0,7$ vs $5,3 \pm 0,7$ mg/dl respectivamente, $p = 0,0001$) (fig. 2).

6. ¿Qué porcentaje de sus pacientes en diálisis toman captadores orales del fósforo?

Los centros reportaron que una media del $89,8 \pm 21,6\%$ de sus pacientes tomaban algún tipo de captador oral del fosfato. Sin embargo, el rango estuvo entre 5 y 100%, lo que significa que existen centros donde un escaso número de pacientes reciben este tratamiento y otros donde todos los pacientes lo hacen.

7. ¿Cuál es el captador utilizado?

El 90,7% de los pacientes utilizaban carbonato de calcio, el 1,1% hidróxido de aluminio solo, el 4,2% combinaba ambos tratamientos y el 3,9% prescribía acetato de calcio o sevelamer.

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos de esta encuesta son de los primeros acerca de la realidad del control de la hiperfosfatemia en centros de diálisis de Argentina. Recientes reportes muestran que la hiperfosfatemia es altamente prevalente en la población en diálisis y que la misma está en relación directa no solo con la morbilidad sino también con la mortalidad de los pacientes en diálisis¹⁻⁷.

En esta encuesta han participado un importante porcentaje de centros de diálisis de Argentina, quienes tratan a cerca del 34% de la población total de pacientes en diálisis del país, por lo que es altamente representativa de la realidad de la osteodistrofia renal en el país.

Cuando se preguntó acerca del nivel deseado de fosfatemia para los pacientes en diálisis surge una disparidad de criterios que influye sobre los niveles

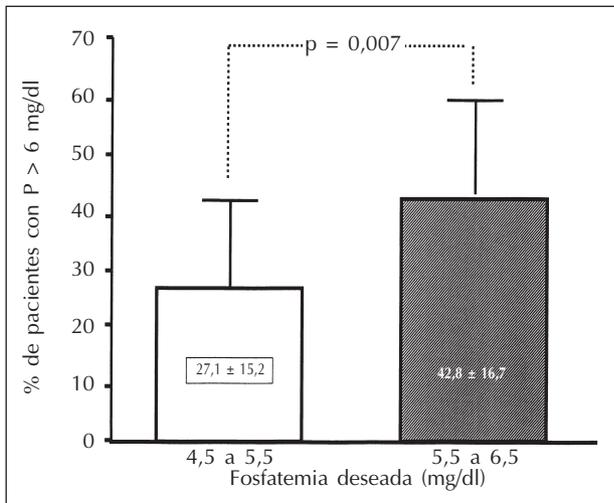


Fig. 1.—Resultados obtenidos tras relacionar los datos sobre el nivel de fosfatemia deseada respecto al porcentaje de pacientes con fosfatemia superior a 6 mg/dl.

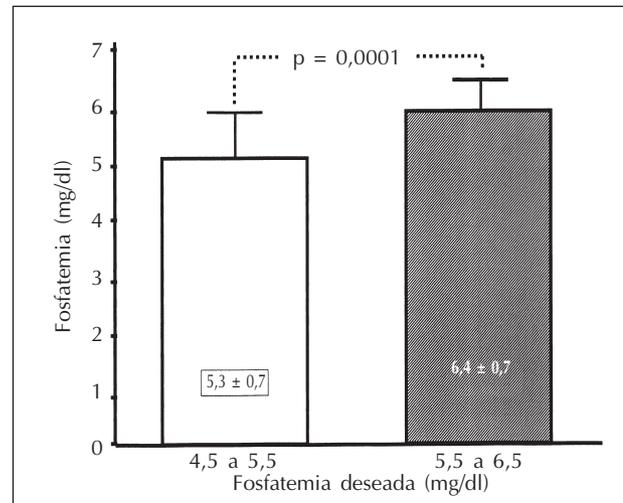


Fig. 2.—Resultados obtenidos tras relacionar los datos sobre el nivel de fosfatemia deseada respecto a la media de fosfatemia reportada por los centros de diálisis.

encontrados de fosfatemia y el porcentaje de pacientes con hiperfosfatemia por centro de diálisis. Así, mientras la mayoría de los nefrólogos pretenían que sus pacientes tengan una fosfatemia entre 4,5 y 5,5 mg/dl, en un 10,1% de los casos la fosfatemia pretendida está entre 5,5 y 6,5 mg/dl. Al relacionar estos datos con los obtenidos de la pregunta 4, acerca del porcentaje de pacientes con fósforo sérico por encima de 6 mg/dl, resulta que aquellos centros que pretendían una fosfatemia entre 5,5 y 6,5 mg/dl poseían un mayor porcentaje de pacientes con niveles de fósforo sérico por encima de 6 mg/dl (fig. 1) y el nivel de fosfatemia era también superior (fig. 2).

Estos datos sugieren que existe una influencia del concepto de «fosfatemia adecuada» por parte del nefrólogo sobre los niveles de fosfatemia obtenidos en sus pacientes. Lo que implica que entre las causas de hiperfosfatemia, además de los alimentos, la modalidad y dosis de diálisis, el uso de vitamina D y el alto remodelado óseo debemos nombrar la fosfatemia pretendida por el nefrólogo y el esfuerzo que hará éste por disminuir los niveles de fósforo sérico en sus pacientes.

Otro dato destacado fue que en 5 centros de diálisis se reportaron ausencia de pacientes con fosfatemia mayor de 6 mg/dl. Esto se podría deber a un excelente control de la fosfatemia en diálisis o a una deficiencia en las determinaciones bioquímicas realizadas por dichos centros. La primera posibilidad es altamente improbable ya que la prevalencia de hiperfosfatemia es elevada y su control altamente complicado^{12,13}. Los errores de laboratorio, si bien no

son frecuentes, pueden representar una posibilidad que siempre deberíamos tener presente, más si tenemos en cuenta que la nuestra es una especialidad altamente dependiente del laboratorio.

Otro dato relevante fue que en algunos centros un bajo porcentaje de pacientes utilizaban captadores orales del fosfato, lo que sugiere una baja necesidad de los mismos por un buen control de la fosfatemia, o lo que sería importante, un desconocimiento de la presencia de hiperfosfatemia, por alguna razón que no podemos analizar con esta encuesta pero que podría deberse a errores en las mediciones del fósforo sérico, y por lo tanto no se conocen que algunos de los pacientes necesitan ser tratados. En nuestro medio continúan siendo los captadores en base a calcio, carbonato o acetato los más utilizados¹⁴.

En resumen, estos datos sugieren una fuerte influencia del criterio de «fosfatemia adecuada por parte del nefrólogo» sobre los niveles obtenidos de fosfatemia en la población de diálisis. De estos resultados surge la duda acerca de la calidad de las determinaciones del fósforo en algunos centros de diálisis, con la probabilidad de existencia de falsos negativos, lo que dejaría sin tratamiento a pacientes que realmente lo precisarían.

Agradecimientos

A Jorge Cannata Andía y Eduardo Slatopolsky por sus comentarios y sugerencias en la confección de la encuesta.

A todos los nefrólogos participantes de la encuesta multicéntrica Argentina, ya que gracias a su colaboración hemos podido obtener estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slatopolsky E, Delmez J: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 23: 229-236, 1994.
2. Delmez J, Slatopolsky E: Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 19: 303-317, 1992.
3. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ: Phosphorous restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorous directly stimulates PTH secretion *in vitro*. *J Clin Invest* 97: 2534-2540, 1996.
4. US Renal Data System: Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 20: 32-38, 1992.
5. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F: Association of serum phosphorous and calcium x phosphorous product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
6. Ganesh S, Stack A, Levin N, Hulbert-Shearon T, Port F: Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2131-2138, 2001.
7. Goodman W, Goldin J, Kuizon B, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB: Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease undergoing dialysis. *N Eng J Med* 342: 1478-1483, 2000.
8. Díaz Corte C, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Barreto S, Cannata Andía JB: Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicentre enquire. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 51-56, 1998.
9. Álvarez O, Cusumano A: Epidemiología de la Insuficiencia Renal. En: Douthat W, de Arteaga J (editores). *Nefrología, Diálisis y Trasplante*. Córdoba: Editorial Eudeco. Cap 3. p. 53-63, 2001.
10. Fernández Martín JL, Canteros A, Alles A, Massari P, Cannata-Andía J: Aluminum exposure in chronic renal failure in Iberoamerica at the end of the 1990s: overview and perspectives. *Am J Med Sci* 320: 96-99, 2000.
11. Jorgetti V, Díaz López B, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menéndez P, Douthat W, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata J: Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Am J Med Sci* 320: 76-80, 2000.
12. Díaz-Corte C, Cannata-Andía J: Management of secondary hyperparathyroidism: the gap between diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* 320: 107-111, 2000.
13. Goodman W: Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 59: 1187-1201, 2001.
14. Douthat W, Giraudo L, Martínez Colombres C, Aguirre E, Capra R, De Arteaga J, Massari P: Eficacia y tolerancia del acetato vs carbonato de calcio como quelantes del fósforo en pacientes en diálisis. *Nefrología Latinoamericana* 4: 274-279, 1997.