



Manejo de la hiperfosforemia

J. Amor y A. Palma

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

El fósforo interviene en la patogenia del hiperparatiroidismo de la IRC y de las calcificaciones extraóseas y se relaciona con la morbi-mortalidad de estos pacientes. Su control es de extraordinaria importancia y con frecuencia de difícil realización. En este trabajo se hace una revisión rápida de los fármacos captadores de fósforo.

Las sales de hierro se empiezan a presentar como de posible utilización en un próximo futuro. De todas formas las más utilizadas siguen siendo las sales de calcio. El problema es la facilidad de producir un balance positivo de calcio con aparición de calcificaciones extraóseas sobre todo vasculares y aumento de la morbi-mortalidad. Por ello se recibe con esperanza la aparición de quelantes libres de calcio como el carbonato de lantano y el sevelamer. El lantano es todavía poco utilizado y poco conocido.

El clorhidrato de alilamina (sevelamer) posee cualidades de buen quelante del fósforo: insoluble, no degradación intestinal, ausencia de aporte de otros elementos y su uso produce escasos efectos secundarios. Los estudios a largo plazo y la experiencia que ya va acumulándose han demostrado su eficacia como quelante y la existencia de acciones añadidas como la mejoría del perfil lipídico con descenso del LDL y elevación del HDL-colesterol.

El tiempo dará su verdadero valor a estos nuevos quelantes y a otros que puedan aparecer.

Palabras clave: *IRC. Fósforo. Quelantes.*

MANAGEMENT OF HYPERPHOSPHATEMIA

SUMMARY

Phosphorus is involved in the pathogenesis of hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure (CRF) and in extra-osseous calcifications. Therefore, it is directly related with the morbi-mortality of these patients. The control of phosphorus is of the utmost importance and is often extremely difficult to achieve. A quick overview of the drugs that can bind phosphorus is given in this paper.

Iron salts are beginning to come through as a viable possibility in the near future; nevertheless, calcium salts continue to be the most widespread. The problem is the ease with which a positive calcium balance can be produced, as extra-osseous calcifications (and above all, vascular calcifications) can appear and mor-

Correspondencia: Dr. Alfonso Palma
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avda. Dr. Fedriani, s/n
41071 Sevilla

bid-mortality increases. As a result of all this, calcium-free binders such as lanthanum carbonate and sevelamer are eagerly awaited. The lanthanum is as of yet little and not very well known.

Sevelamer possesses good phosphorus-binding properties, as it is insoluble, does not cause intestinal degradation, does not contain traces of other elements and its use has few side effects. Long-term studies and accumulated experience have demonstrated its efficacy as a binder, plus additional advantages such as an improvement in the lipid profile, with a decrease in LDL -and an increase in HDL-cholesterol.

As to whether these new binders –or any other compounds that could appear– will be of any real use only time will tell.

Key words: CRF. Phosphorus. Binders.

El control del fósforo en el paciente con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es un motivo de preocupación para el nefrólogo. La elevación del nivel sérico del fósforo se relaciona con varias situaciones de la mayor importancia en el paciente renal. En primer lugar es uno de los factores causales del hiperparatiroidismo secundario. Igualmente la hiperfosforemia, así como la elevación del producto $Ca \times P$, origina depósitos de fosfato cálcico en tejidos extraesqueléticos dando lugar a calcificaciones metastásicas^{1,2}. Por último la hiperfosforemia se ha asociado a un mayor riesgo relativo de mortalidad en pacientes en diálisis^{3,4}. En estos pacientes las placas de ateroma en arterias coronarias contienen más calcio y fósforo que las que se desarrollan en pacientes no urémicos⁵.

Las medidas terapéuticas con que contamos para luchar contra la hiperfosforemia son fundamentalmente tres: dieta, quelantes y diálisis.

Es de sobras conocido como el fósforo tiende a retenerse desde fases iniciales de insuficiencia renal, sin embargo, hasta que la filtración glomerular (FG) no cae por debajo de 25 ml/min no aparece hiperfosforemia. Antes de ese límite es posible que quizá la fosforemia, aunque en valores normales, sea inapropiadamente alta para el nivel de hormona paratiroidea (PTH)⁶. De acuerdo con ello es razonable empezar a actuar precozmente, en fase de insuficiencia renal moderada o media en las que la restricción de fósforo en la dieta puede ser útil aunque se le critique la dificultad de mantenerla a largo plazo y la posibilidad de producir desnutrición proteica^{7,8}.

En este trabajo nos ocuparemos del tratamiento con quelantes y la pregunta que surge inmediatamente es cuando debemos empezar a aconsejarlos. En este sentido las Normas de Actuación Clínica publicadas por la Sociedad Española de Nefrología aconsejan utilizar medidas dietéticas en los pacien-

tes con FG superior a 40 ml/min y desde ahí hasta el comienzo de la diálisis asociar dieta y quelantes⁹. Por lo tanto el uso de quelantes es evidente en diálisis y en la hiperfosforemia en la IRC avanzada y en situación de prediálisis. En cuanto a antes, esto es con un FG mayor de 40 ml/min, no existe una conducta uniforme.

El paciente en hemodiálisis está en balance positivo de fósforo. La dieta, con más de 1 g/kg/día de proteínas, contiene unos 1.000 mg de fósforo, de los que se absorben unos 600 mg (o más en caso de tratamiento con vitamina D). Como no existe eliminación renal, toda la excreción de fósforo depende de la diálisis que, en una sesión de 4 horas, extrae alrededor de 1.000 mg. Teniendo en cuenta que esto sólo tiene lugar 3 días en semana, la eliminación de fósforo por diálisis se limita a unos 450 mg/día. Es decir el balance final será positivo en 150 mg/día. Algo parecido ocurre con la Diálisis Peritoneal por lo que el uso de quelantes será necesario con esos esquemas de diálisis.

Los quelantes utilizados hasta ahora han sido sales de aluminio, magnesio, hierro y calcio y recientemente se han introducido el clorhidrato de alilamina (sevelamer) y el carbonato de lantano.

Las sales de *magnesio* pueden producir hipermagnesemia, aparte de tener efectos secundarios gastrointestinales. Quizá a dosis bajas y asociados a otros quelantes puedan ser útiles. En caso de utilizarlos se debe bajar el Mg del dializante, aunque no a menos de 0,6 mg/dl para evitar los calambres por hipomagnesemia¹⁰.

El hidróxido de *aluminio* une a un gran poder quelante, una capacidad tóxica bien conocida hoy día y que hace desaconsejable su empleo. Aún así, en casos de muy difícil control, todavía podría utilizarse de forma temporal.

Las sales de *hierro* han sido poco utilizadas y la experiencia con ellas es escasa. Algunos trabajos

presentan resultados prometedores con su uso y, además, son baratas^{11,12}. Deben utilizarse sales férricas (trivalentes) que son muy poco solubles al unirse al fósforo. Algunas tienen la ventaja asociada de captar calcio, además de fósforo, con lo que se disminuye el aporte de ese elemento.

Las sales de *calcio* han sido, y todavía lo son, los quelantes del fósforo más utilizados. El citrato cálcico no se utiliza porque favorece la absorción de aluminio y el ketoglutarato por su elevado coste, con lo que las sales más utilizadas son el acetato y el carbonato. Varios estudios han comparado el efecto de estos dos quelantes concluyendo que el acetato es más potente aunque tiene más efectos secundarios gastrointestinales¹³⁻¹⁵. En el conocido estudio de Mai se analizaba el efecto de acetato y carbonato cálcico sobre una comida que contenía 346 mg de fósforo, en pacientes en hemodiálisis¹⁴. Cuando los pacientes tomaban la comida sola absorbían 181 mg de P, esto es, el 53% del total ingerido. Si acompañaban la comida de 1.000 mg de calcio elemento en forma de carbonato, la absorción de P bajaba a 138 mg (40% del ingerido). Si tomaban igual cantidad de calcio elemento en forma de acetato, la absorción de P bajaba aún más, a 75 mg (21,7%). En definitiva el acetato es más potente como quelante y necesita aproximadamente la mitad de la dosis que el carbonato para conseguir el mismo efecto.

El problema más preocupante hoy día con los compuestos de calcio está relacionado con la absorción de este elemento y con la posibilidad de dar lugar a cifras elevadas de producto $Ca \times P$, con peligro de calcificaciones extraóseas. La frecuente administración simultánea de metabolitos de la vitamina D y también el aporte de calcio desde el dializante pueden aumentar este efecto, sobre todo en pacientes con bajo recambio óseo.

La cantidad de sales de calcio ingeridas se ha relacionado con el desarrollo de calcificaciones vasculares coronarias y en grandes arterias. Goodman y cols. utilizando tomografía por haz de electrones relacionaron las calcificaciones coronarias con la dosis de calcio tomada en forma de quelantes, el $Ca \times P$, la edad y el tiempo en diálisis¹⁶. Por su parte Guerin y cols. encuentran que las calcificaciones de grandes vasos, demostradas mediante ecografía, aumentan con la edad, el tiempo en diálisis y la dosis de quelantes con calcio¹⁷.

Realmente la posibilidad de producir un balance positivo de calcio en los pacientes en hemodiálisis es alta. El ingreso de calcio puede llevarse a cabo por diversas vías: ingesta oral, vitamina D (mayor absorción intestinal), quelantes con calcio, calcio en el dializante (agua + concentrado) y calcio procedente del hueso.

El *lantano* es un elemento del grupo de las tierras raras de número atómico 57 y peso atómico 139. Acepta fundamentalmente átomos donantes de oxígeno por lo que se liga a grupos carboxilo y fosfatos. El carbonato de lantano es muy poco soluble lo que facilita su uso como quelante. Hay dudas sobre posibles efectos sobre formación ósea, osteomalacia, neurotoxicidad y otros. Después de la experiencia habida con el aluminio es lícito sospechar de toda sustancia que se absorbe y puede acumularse. Sin embargo, el Dr. de Broe tiene resultados esperanzadores que incluyen biopsia ósea en pacientes en diálisis¹⁸.

El *sevelamer* es un polímero insoluble de poli clorhidrato de alilamina. No se absorbe en el intestino y no se degrada con la digestión, se une al fósforo y no aporta calcio, magnesio ni aluminio. Su efecto a largo plazo ha sido estudiado por Chertow y cols., en pacientes en hemodiálisis demostrando un descenso significativo del fósforo y del $Ca \times P$ con dosis de 5-6 g/día¹⁹. El sevelamer tiene además la capacidad de unirse a los ácidos biliares interfiriendo la absorción intestinal de lípidos. En el estudio anterior se demostró un descenso del 30% de la fracción LDL-colesterol y un ascenso casi de un 20% del HDL-colesterol, sin cambios en los triglicéridos.

Se ha comparado el efecto sobre el fósforo del sevelamer y el acetato cálcico administrados a dosis equivalentes²⁰. Los resultados de este estudio mostraron un efecto similar tras ocho semanas de tratamiento, con parecido descenso del fósforo y del $Ca \times P$. Sin embargo, durante el tratamiento con acetato 22% de los pacientes tuvieron episodios de hipercalcemia igual o mayor de 11 mg/dl, mientras con sevelamer solo aparecieron en el 5% de los pacientes. Con este último fármaco hubo un descenso en la LDL-colesterol y también se eleva la fosfatasa alcalina, posiblemente por el efecto secuestrador de ácidos biliares.

La experiencia demuestra que el sevelamer provoca efectos secundarios gastrointestinales en un número de pacientes inferior al 10%, efectos que posiblemente mejorarán con los comprimidos de 800 mg. Se ha descrito descenso del bicarbonato sérico con el sevelamer, sobre todo después de suspender las sales de calcio, con recuperación posterior²¹. De todas formas recomendamos vigilancia y la utilización de un bicarbonato en el dializante superior a 32 mEq/l.

Recordemos finalmente que el empleo de los quelantes ha de ser racional, es decir ha de cumplir unas premisas obligadas: deben tomarse con las comidas, no fuera de ellas; la dosis debe ajustarse al contenido en fósforo de la comida; y no deben olvidarse comidas extras como meriendas, etc. En

cuanto al carbonato cálcico no se debe olvidar que precisa un medio ácido para disolverse, por lo tanto la hipoclorhidria, tan frecuente en los pacientes renales, inducida o no por medicamentos, puede hacer inútil su uso. Por último hay que tener presente que en un 50% los pacientes no cumplen las indicaciones del médico en cuanto a la toma de quelantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salgueira M, Jarava C, Moreno R, Armas JR, Aresté N, Palma A, Milán JA: Calcificaciones valvulares cardíacas en pacientes en hemodiálisis: análisis de factores predisponentes. *Nefrología* 18: 221-226, 1998.
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. Block GA, Hulbert-Shearon MS, Levin NW, Port FK: Association of serum Phosphorus and Calcium x Phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
4. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM: Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2178-2183, 1999.
5. Schwartz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 218-223, 2000.
6. Felsenfeld AJ, Rodríguez M: Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 10: 878-890, 1999.
7. Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 496-502, 1997.
8. Amor J, Aresté N, Cambil T, De la Prada F, Jarava C, Salgueira M, Páez MC, Sánchez-Palencia R, Palma A: Efectos de una restricción de fósforo dietético en la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) en pacientes con insuficiencia renal moderada. *Nefrología* 20: 158-163, 2000.
9. Sociedad Española de Nefrología: Normas de Actuación Clínica en Nefrología. Tratamiento sustitutivo de la Insuficiencia renal crónica. Madrid: Ed. Harcourt España. p. 79-93, 1999.
10. Delmez JA, Kelber J, Norword KY, Giles KS, Slatopolsky E: Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective controlled, crossover study. *Kidney Int* 49: 163-167, 1996.
11. Hergesell O, Ritz E: Phosphate binders on iron basis: a new perspective? *Kidney Int* 56 (Supl. 73): S-42-S-45, 1999.
12. Yang WC, Yang CS, Hou CC, Wu TH, Young EW, Hsu CH: An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant* 17: 265-270, 2002.
13. Caravaca F, Santos I, Cubero JJ, Espárrago JF, Arrobas M, Pizarro JL, Robles R, Sánchez-Casado E: Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate binders in Hemodialysis patients. *Nephron* 60: 423-427, 1992.
14. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L, Fordtran JS: Calcium acetate an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 36: 690-695, 1989.
15. Borrego J, Pérez del Barrio P, Serrano P, García Cortés MJ, Sánchez Perales MC, Borrego FJ, Liébana A, Gil Cunquero JM, Pérez Bañasco V: Comparación del efecto quelante del fósforo de carbonato vs acetato cálcico en prediálisis. *Nefrología* 20: 348-354, 2000.
16. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon CH, 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 who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
17. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1014-1021, 2000.
18. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, Swanepoel C, Djukanovic LI, Balducci A, Coen G, Sulowicz W, Ferreira A, Torres A, Curic S, Popovic M, Dimkovic N, De Broe ME: Multi-Centre Study on the Effects of Lanthanum Carbonate (Fosrenol®) and Calcium Carbonate on Renal Bone Disease in Dialysis Patients. *Kidney Int* (en prensa).
19. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E: Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2907-2914, 1999.
20. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, Rahman SN, Schoenfeld E, Teitelbaum I, Zeig S, Slatopolsky E: A comparison of the calcium-free phosphate binder Sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 694-701, 1999.
21. Gallieni M, Cozzolino M, Brancaccio D: Transient decrease of serum bicarbonate levels with sevelamer hydrochloride as the phosphate binder. *Kidney Int* 57: 1776-1777, 2000.