

# *Tratamiento de la hiperfosforemia en la insuficiencia renal: revisión y perspectivas*

J. B. Cannata, C. Rodríguez Suárez, J. Paniagua, C. Suárez Suárez y J. Herrera

Servicio de Nefrología. Hospital General de Asturias. Universidad de Oviedo.

## RESUMEN

### **Tratamiento de la hiperfosforemia en la insuficiencia renal crónica: revisión y perspectivas.**

*Se valoran las posibilidades terapéuticas de la hiperfosforemia haciendo especial énfasis en la necesidad de no bajar excesivamente los niveles de fósforo sérico, de utilizar dietas adecuadas y en lo posible ligantes del fósforo no aluminicos. Cuando se administra hidróxido de aluminio, éste debería prescribirse teniendo en cuenta el hábito dietético de cada paciente.*

## SUMMARY

### **Management of hyperphosphataemia in renal failure: overview and perspective.**

*The article draws the attention over the need of avoiding inadequately-low serum phosphorus levels and emphasizes the usefulness of more rational diets and aluminium-free phosphate binders. When aluminium hydroxide is necessary, it should be prescribed in a tailored scheme according to the patient's own protein intake pattern.*

---

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital General de Asturias.  
Apartado 243. Oviedo (España).

Si bien hoy en día algunos estudios ponen en duda la importancia de la hiperfosforemia en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica, todavía no se puede decir que este concepto, introducido en 1966 por Bricker y Slatopolsky<sup>1, 2</sup>, haya sido desterrado. Sin embargo, no cabe ninguna duda que cada día se le conceden más importancia a otros factores como responsables de la etiopatogenia del mencionado hiperparatiroidismo<sup>3, 6</sup>. Además, el reconocimiento de la absorbilidad del hidróxido de aluminio en el tubo digestivo<sup>7, 8</sup> ha puesto en entredicho la utilización del mismo y sobre todo la necesidad de mantener fósforos séricos tan bajos como creíamos necesario hace tan sólo una década, época en la que nuestro objetivo era alcanzar cifras normales de fósforo sérico comparables a los de la población con función renal normal.

Por lo tanto, en líneas generales, en el control de la hiperfosforemia de la insuficiencia renal crónica deberíamos plantearnos: 1.º) ¿Qué niveles de fósforo sérico queremos conseguir en nuestros pacientes con insuficiencia renal crónica? (tanto en tratamiento conservador como en diálisis), y 2.º) ¿De qué medidas terapéuticas disponemos para conseguir los niveles de fósforo sérico que consideramos adecuados?

#### *Niveles aconsejables de fósforo sérico en la insuficiencia renal crónica*

Es importante tener presente que en la actualidad no parece haber ningún fundamento para intentar descender la cifra de fósforo sérico por debajo de 5 mg. % en pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente en pacientes en diálisis, menos aún si para conseguirlo hay que utilizar algún tipo de tratamiento. No hay que olvidar que un normal metabolismo óseo depende de la presencia de las concentraciones adecuadas, tanto de calcio como de fósforo; esto es válido también para la situación de insuficiencia renal, en la que en muchos casos la hipofosforemia secundaria a una utilización excesiva de ligantes del fósforo ha sido responsable de severas osteomalacias. Por otro lado, no parece aconsejable que el fósforo sérico sobrepase los 6 mg. %, ya que en este caso, en presencia de cifras de calcio discretamente elevadas, aumentaríamos el riesgo de depósito extraóseo de calcio.

#### *Tratamiento de la hiperfosforemia*

A) *Dieta*: No cabe ninguna duda que el papel de la dieta en la insuficiencia renal ha vuelto a cobrar una importancia similar a la que ya tuviera hace treinta años, antes del advenimiento de los distintos tipos de diálisis como tratamiento sustitutivo generalizado en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

**Tabla I:** Ligantes del fósforo no alumínicos

- 
- Carbonato de calcio.
  - Hidróxido de magnesio.
  - Trisilicato de magnesio.
  - Carbonato de magnesio.
  - Acido poliurónico.
- 

Hasta cifras de función renal cercanas a 20-30 ml/min., y teniendo en cuenta la teoría multifactorial de la génesis del hiperparatiroidismo<sup>5, 6</sup> y lo que conocemos sobre la etiopatogenia de la osteomalacia, sería suficiente un replanteamiento de la dieta que deben hacer los pacientes con insuficiencia renal, restringiendo el aporte proteico y consecuentemente el fósforo, lo que además podría tener efectos beneficiosos adicionales sobre la progresión de las enfermedades renales<sup>9</sup>. Siguiendo estas simples recomendaciones sólo una reducida proporción de pacientes con aclaramientos superiores a 15-20 ml/min. necesitan de ligantes del fósforo.

No obstante, cuando la función renal cae por debajo de los límites mencionados las manipulaciones dietéticas no suelen ser suficientes, la absorción de calcio se compromete aún más y la regulación renal a través del freno de la reabsorción tubular de fosfatos alcanza su límite, y, como consecuencia, la tendencia a la hiperfosforemia y a la hipocalcemia se hacen más manifiestas. Para el manejo de la primera en un alto porcentaje de pacientes se hace indispensable el uso de ligantes del fósforo.

No obstante, en nuestra experiencia en pacientes en hemodiálisis una cuidadosa enseñanza centrada sobre el importante papel que tiene la dieta, junto a una «adaptación personal» de la misma para cada paciente, acompañada de las explicaciones pertinentes (las que no siempre encuentran un terreno fértil), logran en un 10-20 % de los casos mantener fósforos séricos entre 5-6 mg. % sin necesidad de utilizar ligantes del fósforo<sup>10</sup>. De cualquier modo, esta medida resulta de gran utilidad para todos, ya que aquellos pacientes que siguen la dieta adecuadamente, en caso de necesitar ligantes del fósforo, recibirán dosis más bajas que las habituales.

#### B) *Ligantes del fósforo no alumínicos*

El hidróxido de aluminio se ha ganado el primer lugar como ligante del fósforo; sin embargo, existen otras posibilidades terapéuticas (tabla I), entre las cuales es importante reseñar el carbonato de calcio, que debería figurar siempre como el primer tratamiento a intentar, ya que si bien tiene un poder ligante inferior al del hidróxido de aluminio es capaz de controlar el fósforo sérico en un número importante de pacientes, tanto antes de la entrada en programa de diálisis como durante el mismo<sup>11</sup>; además,

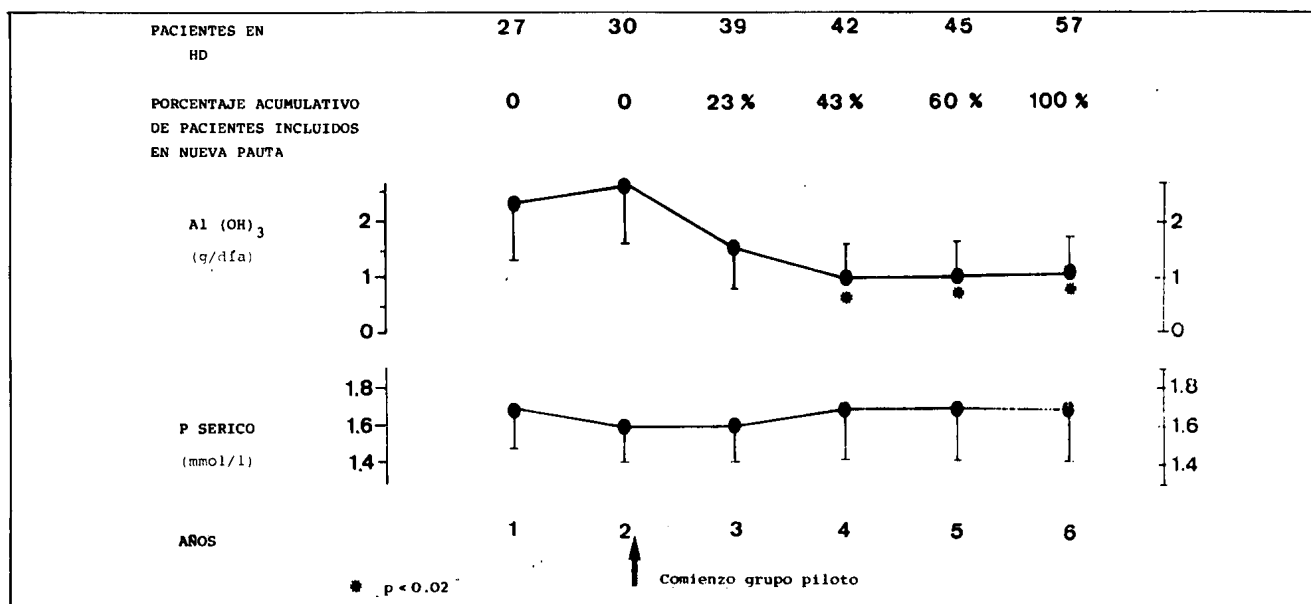


Fig. 1.—Respuesta al cambio de pauta de administración del hidróxido de aluminio: años uno y dos, pauta clásica; años tres, cuatro y cinco, cambio progresivo a la nueva pauta; año seis, toda la unidad con la nueva pauta <sup>14</sup>.

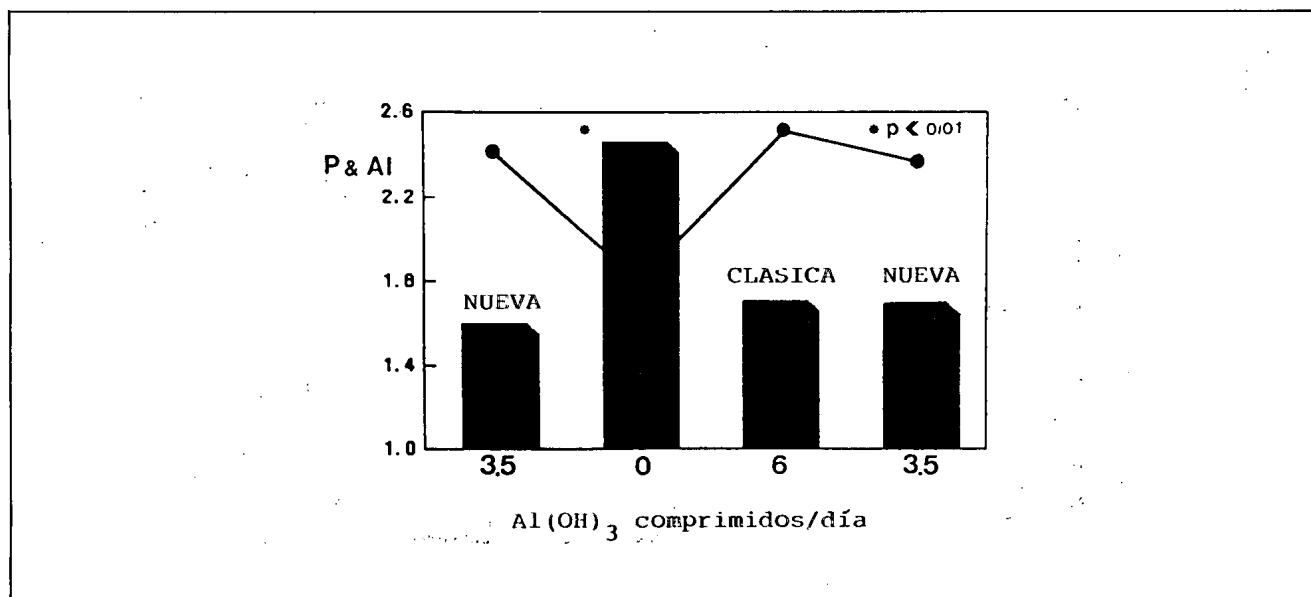


Fig. 2.—Segunda fase: cambio a corto plazo. Reintroducción temporal de la pauta clásica tras la suspensión durante una semana de la administración de hidróxido de aluminio.

como ventaja adicional, aporta calcio y colabora en el control de la acidosis.

Los compuestos de magnesio son, en general, menos efectivos y requieren siempre de la utilización de líquidos especiales de diálisis con bajo contenido en magnesio para evitar la hipermagnesemia. Sin embargo, representan una alternativa válida para pacientes intoxicados por aluminio y en aquellos que necesitan rutinariamente de elevadas dosis de hidróxido de aluminio.

Por último, una breve mención al ácido poliurónico, que en 1983 representó la esperanza de los ligantes del fósforo no aluminicos <sup>12</sup>. Este conjunto de compuestos de ácidos homo y heteropoliurónico son aditivos habituales autorizados para alimentos envasados <sup>13</sup>. Para su uso como ligantes del fósforo estos polímeros son tratados especialmente y cargados con calcio o hierro. Si bien no han sido todavía comercializados, su principal limitación es su escasa potencia ligante, siendo sólo efectivos en pacientes

de bajo peso corporal y sometidos a restricción dietética adicional.

### C) *Ligantes del fósforo alumínicos*

El hidróxido de aluminio es el ligante del fósforo más efectivo y, por lo tanto, el más utilizado. No obstante, pese a su uso tan generalizado, la pauta de administración del mismo es todavía en numerosos centros incorrecta y podría ser fácilmente mejorada.

Parece razonable pensar que la costumbre errónea de dar el hidróxido de aluminio en tres tomas diarias es una herencia del esquema original de administración de este compuesto nacida en países con hábitos dietéticos diferentes al nuestro, en los que de cualquier modo tampoco estarían justificadas tres dosis iguales al día.

Por otro lado, a esto se añade que esta pauta de prescripción, un tanto descuidada, estaba basada en la creencia de la no absorbilidad e inocuidad de este compuesto, lo que ha hecho que durante años nadie se haya parado a replantearse si su administración era correcta o no. En nuestro medio la dosis de hidróxido de aluminio correspondiente al desayuno carece de fundamento en la mayor parte de nuestros pacientes, ya que en un porcentaje muy elevado de la población este último es pobre o nulo en cuanto a contenido proteico y a fósforo y, por lo tanto, la utilización del hidróxido de aluminio no estaría justificada. Por otro lado, la distribución de proteínas en las otras dos comidas principales es muy variable de paciente a paciente, y parece bastante lógico el tratar de readecuar la dosis de un ligante individualmente de acuerdo a lo que se quiera ligar, concretamente, a las concentraciones probables de fósforo de las diferentes comidas que realiza cada paciente.

Intentando racionalizar la administración del hidróxido de aluminio hemos valorado en dos fases la efectividad de una *nueva pauta* de prescripción del mismo sobre el control del fósforo sérico y sobre el riesgo de exposición al hidróxido de aluminio.

En una primera fase se realizó una valoración a largo plazo, estudiando un total de 57 pacientes en hemodiálisis<sup>14</sup> que fueron progresivamente cambiando de la *pauta clásica* de administración del hidróxido de aluminio (tres tomas diarias) a la *nueva pauta* (una o dos tomas diarias individualizadas para cada paciente). En una segunda fase, y al finalizar los seis primeros años de estudio, cuando el 100 % de la unidad recibía el hidróxido de aluminio bajo la *nueva pauta*, se decidió comparar nuevamente a corto plazo la efectividad de ambas pautas (*pauta clásica* vs *nueva pauta*); para ello se procedió a suspender el tratamiento ligante del fósforo durante una semana a todos los pacientes, reintroduciendo posteriormente durante dos semanas la *pauta clásica* y volviendo posteriormente a la utilización de la *nueva pauta*.

Como se observa en la figura 1, con la *nueva pauta* se consiguieron niveles de fósforo sérico similares

a los obtenidos con la *pauta clásica* utilizando dosis significativamente inferiores de hidróxido de aluminio. La reinstauración temporal de la *pauta clásica* durante dos semanas trajo aparejada una mayor exposición oral al aluminio, sin que se obtuviese ningún beneficio en el control de fósforo sérico (fig. 2)<sup>14, 15</sup>.

Todos estos hallazgos apoyan la necesidad de un replanteamiento en la administración de los ligantes del fósforo, los que deberían adecuarse de un modo individual acorde a, hábito dietético de cada paciente. Con esta simple pero razonable medida se logra un buen control de los niveles de fósforo y un mayor cumplimiento por parte de los pacientes de la medicación, ya que conocen mejor el compuesto que están tomando y por qué lo están recibiendo, siendo más fácil lograr un compromiso con el tratamiento a la par de una reducción en la exposición oral al hidróxido de aluminio.

### C) *Papel de los metabolitos de la vitamina D en el control del fósforo sérico*

El 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> incrementa la absorción gastrointestinal de calcio; además, algunas publicaciones recientes sugieren que también podría aumentar la absorción de aluminio y fósforo<sup>16, 17</sup>. Si esto último fuese cierto la utilización de estos metabolitos de la vitamina D podría traer como consecuencia secundaria una mayor necesidad de ligantes del fósforo y, por lo tanto, una mayor exposición oral al aluminio en caso de utilizar ligantes del fósforo alumínicos.

En nuestra experiencia, tanto retrospectivamente a largo plazo como prospectivamente a corto plazo, el efecto de la introducción de dosis bajas de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> fue capaz de modificar el control del fósforo sérico y aumentar las necesidades de ligantes del fósforo.

En un primer estudio se valoraron 40 pacientes en hemodiálisis que fueron seguidos a lo largo de dos años, durante los cuales no hubo cambios sustanciales en la estrategia de diálisis, prescribiéndose los ligantes del fósforo en una o dos tomas diarias, como ya ha sido descrito, con objeto de mantener el fósforo sérico entre 5 y 5,8 mg. %.

El tratamiento con 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a dosis media de 0,19 µg/día trajo como consecuencia, a corto plazo, un aumento significativo del fósforo y calcio sérico, una reducción no significativa de la parathormona y una disminución del porcentaje de pacientes que controlaban su fósforo sérico sin necesidad de la toma de ligantes del fósforo. A largo plazo estos efectos fueron más atenuados (fig. 3).

En el segundo estudio prospectivo se administró durante un mes 0,25 µg/día de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> a 20 pacientes en hemodiálisis que nunca habían recibido este compuesto, no modificándose durante el tiempo de estudio la dosis de hidróxido de aluminio. Dicho cambio trajo como consecuencia un aumento signifi-

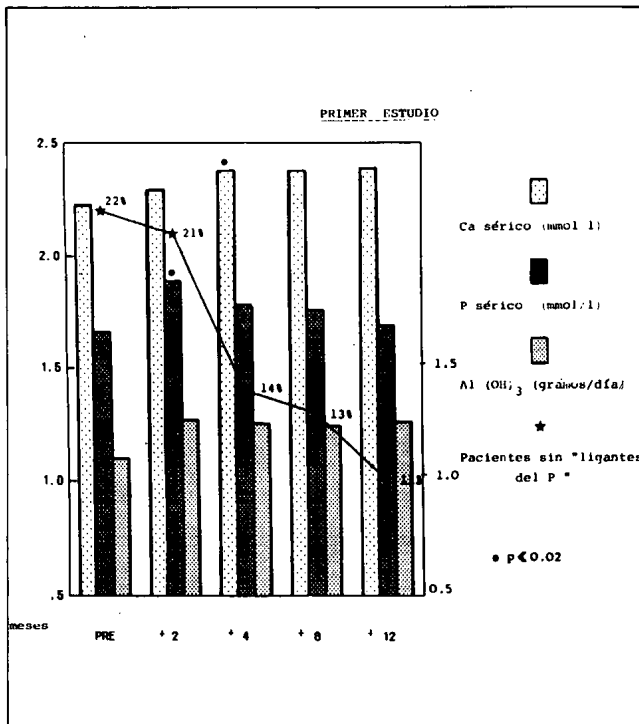


Fig. 3.—Respuesta en el control del fósforo sérico y necesidades de ligantes del fósforo tras la introducción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

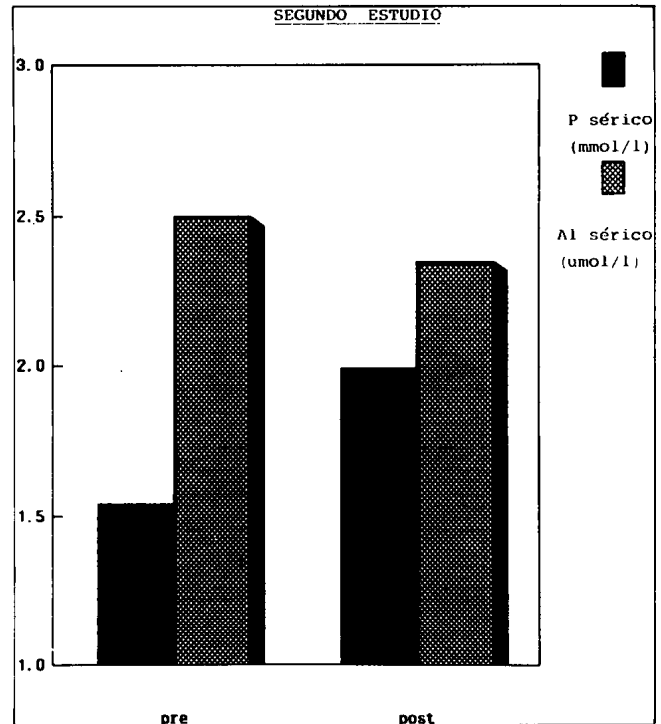


Fig. 4.—Estudio a corto plazo del efecto de la introducción de  $0,25 \mu\text{g}/\text{día}$  de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sobre los niveles de fósforo y aluminio sérico.

cativo del fósforo sérico, sin variaciones importantes en el aluminio sérico (fig. 4). Por lo tanto, estos estudios preliminares demuestran, al igual que otras observaciones realizadas «in vitro»<sup>18</sup>, que el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  podría aumentar el transporte intestinal de fósforo, si bien en estos pacientes no se descarta la posibilidad de que el aumento del fósforo sérico pueda deberse a una mayor salida del hueso. No obstante, y de cara a una aplicación práctica, al menos a corto plazo, el tratamiento con  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  empeoró el control de fósforo sérico e incrementó las necesidades de ligantes del fósforo.

En los últimos diez años se han realizado grandes avances en la etiopatogenia y en el tratamiento de la osteodistrofia renal. El manejo de la hiperfosforemia sigue siendo de fundamental importancia para controlar, al menos parcialmente, el hiperparatiroidismo de estos pacientes. Por lo tanto, si bien no caben dudas de que el hidróxido de aluminio sigue siendo el ligante del fósforo más efectivo, hoy día contamos con un arsenal terapéutico mucho más variado y con unas ideas mucho más concretas de lo que parece razonable intentar conseguir con un mínimo grado de yatrogenia para el manejo de las hiperfosforemia en la insuficiencia renal crónica.

Parte de los datos utilizados para esta publicación fueron sacados del trabajo: «Hidróxido de aluminio: Beneficios a corto y largo plazo de nuevas pautas de prescripción. Análisis de factores

implicados en su absorción», J. B. Cannata, que ganó el premio de Investigación sobre Nefrología Clínica (Hospal), 1985.

## Bibliografía

1. Slatopolsky E, Gradowska L, Kashemant C, Kettner R, Mauley C y Bricker NS: The control of phosphate excretion in uraemia. *J Clin Invest* 45:672-77, 1966.
2. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, Taggart DD, Canterbury JM, Reiss E y Bricker NS: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 50:492-99, 1971.
3. Hruska K, Martin K, Morrisey J y Slatopolsky E: Clinical disorders of parathyroid hormone metabolism and action. En: Divalent ion homeostasis. Editado por Brenner and Stein, Churchill Livingstone, 189-222, New York, 1983.
4. Llach F, Massry SG, Koffler A, Malluche HH, Singer FR, Brickman AS y Kurokawa K: Secondary hyperparathyroidism in early renal failure. Role of phosphate retention. *Kidney Int* 12:459-65, 1977.
5. Massry SG: Secondary hyperparathyroidism of renal failure. Evidence for a multifactorial pathogenesis. Proc 8th Int Congr Nephrol, 246-51, Athens, 1981.
6. Cannata JB: Osteodistrofia renal: consideraciones sobre su etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Medicina (Bs As)* 45:575-84, 1985.
7. Drüeke T y Lacour B: L'apport d'aluminium par voie digestive. En: Aluminium et insuffisance rénale. Ed Rottembourg, T Drüeke. Gambio, 63-69, París, 1984.
8. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR y Fell GS: Aluminium hydroxide intake: renal risk of aluminium toxicity. *Br Med J* 286:1937-38, 1983.

9. Brenner B: Hemodinamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-56, 1983.
10. Cannata JB, Paniagua J, Fernández Soto I, Pearl V, Cuesta MV y Herrera J: Short and long-term effect of 1,25 vitamin D treatment on serum phosphorus control in haemodialysis patients. *Mineral Electrolyte Metabol* 11:6, 1985.
11. Moriniere Ph, Roussel A, Tahiri Fournier A: Fournier Substitution of aluminium hydroxide by high doses of calcium carbonate in patients on chronic haemodialysis: disappearance of hyperaluminemia and equal control of hyperparathyroidism. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 19: 784-87, 1982.
12. Schneider H, Kulbe KD, Weber H y Streicher E: High-effective aluminium free phosphate binder. In vitro and in vivo studies. *Proc Dial transplant Assoc* 20:725-30, 1983.
13. Schneider H, Kulbe KD, Weber H y Streicher E: Aluminium-free intestinal phosphate binding. En: Trace elements in renal insufficiency. *Contr to Nephrol* 38:32-36, 1984.
14. Cannata JB, Suárez C, Rodríguez Suárez C, Cuesta MV, Peral V y Herrera J: Assessing the benefit of changing aluminium hydroxide schedule on anaemia and serum phosphorus control. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 21:410-14, 1984.
15. Cannata JB, Rodríguez Suárez C, Macho M, Fernández I y Sanz Medel A: Is it possible to minimize the risk of oral aluminium exposure using aluminium-containing P binders? *Trace Elem Med* 2:109-10, 1985.
16. Morinière P, Tahiri Y, Leflon A, Hervé M, Abdulmassih R, Demontis R y Fournier A: 1 (OH) Vitamin D<sub>3</sub> increases plasma aluminium in hemodialyzed patients taking AL (OH)<sub>3</sub>. *Kidney Int* 26:580, 1984.
17. Cannata JB, Díaz López B, Cuesta MV, Rodríguez Suárez C y Sanz Medel A: Effect of 1,25 vitamin D treatment and iron stores on aluminium gastrointestinal absorption. En: Vitamin D Chemical, Biochemical and clinical update, Springer-Verlag, 1145-46, New York, 1985.
18. Lee D y Gennari C: Intestinal transport of minerals in renal failure. In *Nephrology*. Ed R Robinson, Springer-Verlag, 2:1412-25, New York, 1984.