

# Cinética del fósforo en hemodiálisis

N. Mazzuchi y E. Carbonell

Instituto de Nefrología y Urología. Montevideo - Uruguay.

## RESUMEN

En 42 hemodiálisis se estudió la variación de la concentración plasmática, la extracción y el aclaramiento de fósforo, creatinina y urea. Los niveles plasmáticos se relacionaron con los calculados con la fórmula de variación plasmática del modelo de un único compartimento ( $C_t = C_o \cdot e^{-Kt/v}$ ).

Se comprobó que el descenso plasmático del fósforo no corresponde al modelo de un único compartimento. En las dos primeras horas de diálisis el descenso del fósforo fue similar al de creatinina. La concentración plasmática de fósforo referida a la concentración prediálisis ( $C_t/C_o$ ) fue  $0,618 \pm 0,013$  y la de creatinina  $0,643 \pm 0,010$ . A las cuatro horas el descenso del fósforo fue significativamente menor, siendo las relaciones  $0,525 \pm 0,014$  y  $0,481 \pm 0,008$  respectivamente ( $p < 0,001$ ). La relación entre la extracción de fósforo y creatinina no mostró diferencias entre las dos primeras y las dos últimas horas, siendo los valores  $0,372 \pm 0,018$  y  $0,420 \pm 0,035$  respectivamente. El volumen de distribución de fósforo fue significativamente menor que el de creatinina en las dos primeras horas y mayor en las dos últimas.

Se concluyó que la depuración de fósforo durante la hemodiálisis se realiza de acuerdo a un modelo multicompartmental y que las variaciones del fósforo plasmático dependen fundamentalmente de intercambios entre los compartimentos intra y extracelular. Las relaciones entre los niveles plasmáticos y la extracción y los volúmenes de distribución de fósforo y creatinina indicarían que en una primera etapa hay paso de fósforo al espacio intracelular y que al final de la diálisis el paso desde el intra al extracelular aumenta y puede ser mayor que la extracción. Esta observación sugiere que exista una movilización activa de fósforo desde un pool rápidamente intercambiable y mecanismos de regulación para su homeostasis plasmática.

Palabras clave: **Fósforo. Cinética.**

## PHOSPHATE KINETICS IN HEMODIALYSIS

Variations in plasma concentration, extraction and clearance of phosphate, creatinine and urea were studied in 42 hemodialysis sessions. Plasma levels were related to those calculated with the single pool model equation ( $C_t = C_o \cdot e^{-Kt/v}$ ).

It was evident that plasma phosphate decrease did not correspond to the single pool model. Throughout the first two hours of dialysis, phosphate and creatinine decreases were similar. Plasma concentration compared to predialysis concentration ( $C_t/C_o$ ) was  $0.618 \pm 0.013$  for phosphorus, and  $0.643 \pm 0.010$  for creatinine. At the fourth hour, the decrease of phosphate was significantly lower, and the ratios were  $0.525 \pm 0.014$  and  $0.481 \pm 0.008$  respectively ( $p < 0.001$ ). The phosphorus/creatinine extraction ratio showed no difference between the first two hours and the last two hours; values were  $0.372 \pm 0.018$  and  $0.420 \pm 0.035$  respectively. The phosphate distribution volume was significantly lower than that of creatinine during the last two.

Recibido: 22-II-90  
En versión definitiva:  
Aceptado: 13-XI-90

Correspondencia: Dr. Nelson Mazzuchi  
Instituto de Nefrología y Urología  
Casilla Correo 16217 CP 11600  
Montevideo - URUGUAY

*The conclusion was reached that phosphate clearance during haemodialysis follows a multicompartmental model and that plasma phosphate variations basically depend on the exchanges between intra and extracellular compartments. The plasma level and extraction ratio, and the phosphate and creatinine distribution volumes would indicate that, in the first stage, there is a passage of phosphorus into the intracellular space while by the end of the dialysis session, the intra to extracellular passage increases and may be even greater than extraction. This observation suggests the existence of an active mobilization of phosphate from a rapidly interchangeable pool, and regulation mechanisms for plasma homeostasis.*

Key words: **Phosphate. Kinetics.**

### Introducción

En la insuficiencia renal se produce un balance positivo de fósforo y el paciente urémico tiene aumentado el pool de fosfato corporal total<sup>1,2</sup>. Se ha postulado que la acumulación de fosfato es uno de los principales factores que determinan el hiperparatiroidismo secundario en los pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>3,4</sup>.

La corrección del balance positivo de fósforo en los pacientes en hemodiálisis es aún un problema no solucionado y el mejor conocimiento de la cinética del fósforo durante la hemodiálisis puede permitir optimizar su extracción.

### Material y métodos

Se estudiaron 14 pacientes estabilizados en programas de hemodiálisis regular, ocho hombres y seis mujeres, con edad promedio  $51 \pm 16$  ( $\bar{x} \pm DS$ ) años y un tiempo promedio en diálisis de  $43 \pm 28$  meses. Se analizaron 42 hemodiálisis entre dos y cuatro sesiones de diálisis por paciente. En todos los casos se utilizó membrana de cuprophan de ocho micras de espesor y  $1,25 \text{ m}^2$  de superficie. El tiempo de diálisis fue de cuatro horas, el flujo sanguíneo promedio  $275 \pm 7 \text{ ml/min}$  y el flujo de dializado  $500 \text{ ml/min}$ . Se utilizó líquido de diálisis con acetato en 27 hemodiálisis y con bicarbonato en 15. Solamente en siete hemodiálisis el dializado contenía glucosa, a la concentración de  $2 \text{ g/l}$ .

La ingestión de alimentos en el día del estudio no fue protocolizada. Nueve pacientes en 26 hemodiálisis comenzaron el procedimiento en ayunas y cinco, en 16 hemodiálisis, lo hicieron después de comer. Durante la hemodiálisis todos los pacientes recibieron una colación conteniendo aproximadamente  $60 \text{ mg}$  de fósforo.

La situación de los pacientes con respecto al metabolismo fosfocálcico era variada. Ocho pacientes no tenían alteraciones. Tres pacientes tenían evidencias de hiperparatiroidismo y uno de osteomalacia carencial. Dos pacientes habían sido paratiroidectomizados y no tenían alteraciones humorales ni radiológicas en el momento del estudio. Todos los pacientes recibían carbonato de calcio o hidróxido de aluminio como captadores de fosfatos y ninguno ingirió el captor inmediatamente antes de ingresar a diálisis. Cinco pacientes recibían  $1,25 (\text{OH})_2 \text{ D}_3$  en dosis entre  $0,25$  y  $0,75 \text{ ug}$ .

Se dosificó la concentración plasmática de fósforo y creatinina prediálisis y a las dos y cuatro horas de tratamiento. Se realizó recolección de todo el dializado y se determinó la concentración (CD) de fósforo y creatinina y el volumen del dializado (VD) a las dos y cuatro horas de hemodiálisis. Se calculó la extracción (Extrac), el volumen de distribución aparente (Vol) y el aclaramiento (K) de fósforo y creatinina. Los cálculos se hicieron según:  $\text{Extrac} = \text{CD} \times \text{VD}$ ,  $\text{Vol} = \text{Extrac}/(\text{Co} - \text{Ct})$  y  $\text{K} = (\text{CD} \cdot \text{QD})/(\text{Co} + \text{Ct})/2$ ; siendo Co = concentración plasmática a tiempo cero, Ct = concentración plasmática a las dos o cuatro horas y QD = flujo de dializado por minuto. El volumen se expresó en relación al peso corporal (Vol/PC).

En nueve diálisis se estudiaron también los niveles plasmáticos y el aclaramiento de urea.

La creatinina se dosificó con la reacción de Jaffé y método cinético<sup>5</sup>. La urea por el método enzimático específico de la ureasa, con lectura colorimétrica. El fósforo se midió con el método de Daly y Ertinghausen modificado por Amador y Urban<sup>6</sup>.

Los niveles plasmáticos de fósforo, urea y creatinina se relacionaron con los niveles respectivos calculados con la fórmula de disminución de concentración plasmática del modelo de un único compartimiento,  $\text{Ct} = \text{Co} \cdot e^{-\text{Kt}/v}$ , siendo t = tiempo de diálisis y  $v = 0,58 \text{ PC}$ . Se analizó la correlación de la extracción de fósforo y creatinina con las respectivas concentraciones plasmáticas prediálisis. Se estudiaron las relaciones de la extracción y el volumen de distribución aparente de fósforo y creatinina.

El análisis estadístico se hizo por análisis de varianza, test de Student y correlación regresión.

### Resultados

La comparación entre el descenso de los niveles plasmáticos observados de fósforo, creatinina y urea, y los niveles calculados según  $\text{Ct} = \text{Co} \cdot e^{-\text{Kt}/v}$  se muestran en la figura 1. Solamente para la urea no se encontraron diferencias significativas entre los niveles plasmáticos medidos y calculados. El descenso de la creatinina si bien no fue idéntico se realizó en forma similar al modelo mientras que el patrón de fósforo fue diferente, con un descenso mayor en las dos primeras horas que en las dos últimas.

La concentración promedio de fósforo prediálisis fue

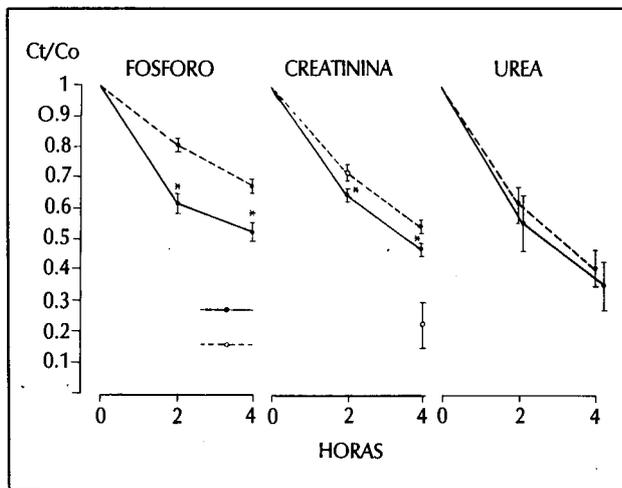


Fig. 1.—Concentraciones plasmáticas medidas y calculadas de fósforo, creatinina y urea expresadas por la relación Ct/Co, siendo Ct = concentración a las dos o cuatro horas de diálisis y Co = concentración prediálisis. Los valores se calculan por  $Ct = Co \cdot e^{-Kt/v}$  para  $v = 0,58$  PC. El asterisco indica  $p < 0,001$ .

6,23 ± 0,21 ( $\bar{x} \pm ES$ ) mg/dl con un rango entre 4,19 y 8,5 mg/dl y los valores promedios observados a las dos y cuatro horas fueron 3,85 ± 0,15 y 3,23 ± 0,12 mg/dl respectivamente (tabla I). Los niveles plasmáticos de fósforo y creatinina, expresados en relación al valor prediálisis (Ct/Co) no mostraron diferencias a las dos horas, mientras que a las cuatro horas el descenso del fósforo fue significativamente menor ( $p < 0,001$ ).

El descenso del fósforo en las dos primeras horas fue importante y en 32 de las 42 hemodiálisis la fosforemia llegó a valores normales (<4,5 mg/dl) al final del período. Durante las dos últimas horas de tratamiento el descenso de la concentración plasmática de fósforo fue menor y en ocho hemodiálisis se observó aumento de la fosforemia. Estas variaciones no tuvieron relación con la presencia de glucosa en el dializado, ni con que los pacientes estuvieran o no en ayunas. La relación C hora 4/ C hora 2 fue 0,861 ± 0,027, significativamente mayor que la relación C hora 2/ Co.

La extracción de fósforo y creatinina se correlacionó significativamente con la concentración plasmática de

Tabla I. Niveles plasmáticos de fósforo y creatinina (n=42)

		Prediálisis	Dos horas	Cuatro horas
FOSFORO	mg/dl	6,23 ± 0,21	3,85 ± 0,15	3,23 ± 0,12
	Ct/Co		0,618 ± 0,013	0,525 ± 0,014 <sup>a</sup>
	C4h/C2h			0,861 ± 0,027 <sup>b</sup>
CREATININA	mg/dl	11,63 ± 0,48	7,54 ± 0,37	5,66 ± 0,29
	Ct/Co		0,643 ± 0,010	0,481 ± 0,008
	C4h/C2h			0,751 ± 0,012

a -  $p < 0,001$  con creatinina (cuatro horas); b -  $p < 0,001$  con fósforo (dos horas).

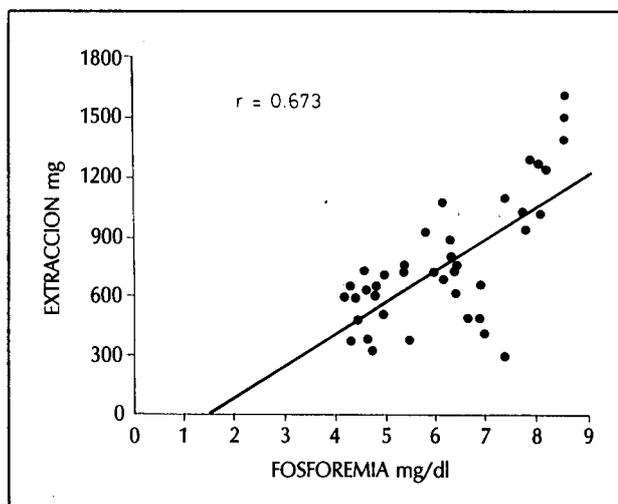


Fig. 2.—Correlación entre la extracción de fósforo y el fósforo plasmático prediálisis.

fósforo y creatinina prediálisis, siendo los coeficientes de correlación respectivos 0,673 y 0,768 (fig. 2). La extracción promedio de fósforo en las cuatro horas de diálisis fue 797 ± 49 mg; la extracción en las dos primeras horas fue 477 ± 31 mg y en las dos últimas 320 ± 23 mg. La extracción de creatinina en los mismos períodos fue 1.253 ± 75 mg y 854 ± 54 mg. La relación entre la extracción de fósforo y creatinina no mostró diferencias entre los dos períodos, siendo los valores 0,372 ± 0,018 y 0,420 ± 0,035 respectivamente (tabla II).

El aclaramiento promedio de fósforo en las dos primeras horas fue 75,18 ± 3,24 ml/min y en las dos últimas 77,98 ± 4,57 ml/min. Las relaciones con el aclaramiento de creatinina fueron 0,691 ± 0,029 y 0,813 ± 0,104. No se observaron diferencias en los dos períodos ni entre los aclaramientos ni entre las relaciones (tabla II).

Tabla II. Extracción, aclaramiento y volumen de distribución aparente de fósforo y creatinina (n=42)

	Fósforo	Creatinina	Fósforo/creatinina
EXTRACCION (mg)			
0 - 2 horas	477 ± 31	1,253 ± 75	0,372 ± 0,018
2 - 4 horas	320 ± 23	854 ± 54	0,420 ± 0,035
CLEARANCE (ml/min)			
0 - 2 horas	75,18 ± 3,24	111,10 ± 3,56	0,691 ± 0,029
2 - 4 horas	77,98 ± 4,57	119,38 ± 7,03	0,813 ± 0,104
VOLUMEN DE DISTRIBUCION APARENTE (l/kg)			
0 - 2 horas	0,277 ± 0,020 <sup>a</sup>	0,429 ± 0,018	0,674 ± 0,046
0 - 4 horas *	1,160 ± 0,351 <sup>b</sup>	0,739 ± 0,088 <sup>c</sup>	2,228 ± 0,800

\* N= 34 (se excluyeron las ocho hemodiálisis con aumento de fosforemia durante el período); a -  $p < 0,001$  con creatinina (0-2 horas); b -  $p < 0,05$  con fósforo (0-2 horas); c -  $p < 0,01$  con creatinina (0-2 horas).

El volumen de distribución de fósforo en las dos primeras horas fue 27,7 % del PC, significativamente menor que el de creatinina (42,9 %). En las dos últimas horas se observó aumento del volumen de distribución de fósforo y del de creatinina, pero el del fósforo fue mayor y el promedio de la relación del Vol fósforo/Vol creatinina pasó de 0,674 en el primer período a 2,228 en el segundo. Esta variación adquiere mayor importancia si se considera que en el promedio del segundo período no se incluyeron las ocho hemodíalisis en las que se observó aumento de la concentración plasmática de fósforo.

La utilización de bicarbonato en el dializado y el ingreso a diálisis en ayunas se asocian a una extracción de fósforo por kilo de peso corporal significativamente mayor. La extracción en hemodíalisis con bicarbonato fue  $11,6 \pm 0,68$  mg/k y con acetato  $8,9 \pm 0,75$  mg/k ( $p < 0,05$ ). La extracción en los pacientes que ingresaron a diálisis en ayunas fue  $11,3 \pm 0,48$  mg/k y luego de comer  $8,9 \pm 0,81$  mg/k ( $p < 0,01$ ).

## Discusión

La disminución de la concentración de un soluto en hemodíalisis cuando está uniformemente distribuido en el agua corporal total y difunde sin resistencia del espacio intracelular al espacio extracelular se realiza según  $C_t = C_o \cdot e^{-Kt/v}$ . La urea es la única sustancia que cumple con estos requisitos y el descenso de la concentración plasmática de urea se corresponde con los valores calculados. La creatinina se comporta en forma similar pero no idéntica y el patrón del fósforo es diferente. El descenso de fósforo plasmático en las dos primeras horas de hemodíalisis es similar al de creatinina, mientras que en las dos horas siguientes es significativamente menor.

La falta de uniformidad en el descenso plasmático del fósforo durante la hemodíalisis invalida la aplicación de la fórmula  $K = (CD \cdot QD) / (C_o + C_t) / 2$  en el cálculo del aclaramiento. Esta fórmula supone que el descenso plasmático de la sustancia estudiada sea uniforme y que el promedio de la concentración inicial y final sea una medida adecuada de la oferta a la depuración. Esto no se cumple para el fósforo; el rápido descenso inicial de la fosforemia determina que la oferta de fósforo sea inferior al promedio de las concentraciones plasmáticas pre y postdiálisis y la aplicación de esta fórmula infravalora el aclaramiento de fósforo.

Las relaciones entre los niveles plasmáticos y la extracción de fósforo y creatinina parecen indicar que las variaciones del fósforo plasmático dependen fundamentalmente de modificaciones del intercambio de fósforo entre los compartimientos intra y extracelular. En las dos primeras horas de hemodíalisis, como la depuración de fósforo es menor que la de creatinina para que el descenso plasmático sea similar, el volumen de distribución de fósforo debe ser menor que el de creatinina o debe

existir un pasaje de fósforo al compartimiento intracelular. En las dos últimas horas, el menor descenso de la concentración plasmática de fósforo no se explica tampoco por diferencias en la depuración, porque la relación entre la extracción de fósforo y creatinina a las dos y cuatro horas se mantiene constante. Durante este período el pasaje de fósforo desde el espacio intracelular al espacio extracelular es mayor que el de creatinina, como lo indica el mayor aumento del volumen de distribución del fósforo. En ocho hemodíalisis la concentración plasmática de fósforo aumentó en las dos últimas horas, lo que indicaría que el pasaje de fósforo al compartimiento extracelular es mayor que la cantidad extraída por diálisis y la variación no se explicaría por difusión pasiva de fosfato.

Estas observaciones están de acuerdo con la afirmación de que la reducción del fosfato plasmático durante la diálisis no puede ser explicado con el modelo de un único compartimiento<sup>2,8</sup>. Se ha señalado que el descenso de la concentración plasmática de fósforo tiene tres pendientes. Un descenso rápido en la primera hora, un descenso menos marcado en la segunda hora y un ascenso en la tercera y cuarta horas. Estas variaciones se han atribuido a la depuración de tres compartimientos. El primero correspondería al espacio extracelular, el segundo a un espacio intracelular abierto y el tercero a la apertura de un compartimiento intracelular secuestrado hasta ese momento con ingreso al plasma de una cantidad de fosfato mayor que el extraído por diálisis<sup>2</sup>.

En nuestro estudio se reitera la observación de que el descenso plasmático de fósforo se produce hasta que se alcanza el rango de valores normales de fosforemia y que después la concentración se mantiene constante o aumenta. Este hecho se ha comprobado también cuando se prolongó el tiempo de diálisis hasta ocho horas<sup>8</sup>.

Con las observaciones precedentes y con nuestro estudio puede interpretarse que en la primera fase de la hemodíalisis se extrae fósforo del compartimiento extracelular y probablemente se produce difusión hacia el compartimiento intracelular. Posteriormente, a medida que se extrae fósforo, desciende la concentración plasmática y se produce difusión pasiva desde el espacio intracelular. En el final de la diálisis se produciría una movilización activa de fósforo desde un pool rápidamente intercambiable que impediría el descenso de fósforo por debajo de los valores normales.

El ingreso de fósforo al compartimiento intracelular en el período inicial de la diálisis podría explicarse por la correlación de la acidosis. El aporte de 200 mEq de bicarbonato en dos horas durante homofiltración aislada para mantener el volumen constante, determina una disminución significativa del nivel de fósforo plasmático una hora después de la perfusión<sup>9</sup>.

La mayor extracción de fósforo que comprobamos en hemodíalisis con bicarbonato en relación a la hemodíalisis con acetato, coincide con lo observado por otros autores<sup>1,9,10</sup> y podría estar vinculada a diferencias en la co-

relación de la acidosis. Este tema requiere un análisis más preciso, en un estudio prospectivo con distintos tipos de dializados.

La menor extracción de fósforo observada en los pacientes en ayunas, cuya explicación no es evidente, debe ser confirmada por estudios planificados que valoren la ingestión de fósforo en la comida previa.

La observación de que la concentración de fósforo no desciende por debajo de los valores normales sugiere que cuando se alcanzan dichos valores se produce una movilización activa de fósforo desde un pool rápidamente intercambiable, que el compartimento intracelular se comporta como un amortiguador de las variaciones bruscas de la fosforemia<sup>11</sup> y que existe, por lo tanto, un mecanismo de regulación para la hemeostasis del fósforo<sup>8</sup>.

### Bibliografía

1. Mastrangelo F, Rizzelli S, De Blasi V, Cornialó C, Alfonso L, Napoli M, Monitinaro AM, Aprile M y Patruno P: Favourable effects of bicarbonate dialysis on the body pool of phosphate. *Proc EDTA-ERA* 21:215-220, 1984.
2. Cristinelli L, Mioni G, Cecchettin M, Migozzi G, Panzetta GO, Cannella G, Mombelloni S, Castellani G y Majorca R: Analisi multi-compartimentale del pool dei fosfati nel soggetto uremico dializzato. *Minerva Nefrologica* 23:292-300, 1976.
3. Slatopolsky E, Robson AM, Elkan I y Bricker NS: Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 1968, 47, 1865.
4. Slatopolsky E, Caglar S, Gradowska L, Canterbury J, Reiss E y Bricker NS: On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using proportional reduction of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 2, 147, 1972.
5. Henry RJ, Cannon DC y Winkelman JW: Clinical chemistry. Principles and Techniques Harper y Row. New York, 2a Ed., pp. 541-553, 1974.
6. Amador E y Urban J: Simplified serum phosphorus analyses by continuous-flow ultraviolet spectrophotometry. *Clin Chem* 18:601-604, 1972.
7. Sargent JA y Gotch FA: Principles and biophysics of dialysis. En Maher JF, ed.: Replacement of renal function by dialysis. 3rd ed. Kluwer Academic Publisher. Dordrecht pp. 87-143, 1989.
8. Poggliutsch H, Petek W, Ziak E, Sterz F y Holzer H: Phosphorus kinetics during haemodialysis and haemofiltration. *Proc EDTA-ERA* 21:461-468, 1984.
9. Bazzato G, Coli U, Landini S, Fracasso A, Righetto F, Scanferla F y Morachillelo P: Removal of phosphate either by bicarbonate dialysis or biofiltration in uremics. *Kidney Int (suppl 24)* 33:S180-S183, 1988.
10. Mastrangelo F, Alfonso L, Cornialó C, De Blasi V, Rizzelli S, Manisco G, Buongiorno E y Aprile M: A critical analysis of acetate and bicarbonate dialysis. VIII International Congress of Nephrology (Abstracts). *ISN Athes* pp. 425, 1981.
11. Mioni G, Ossi E, D'Angelo A, Valvo E, Lupo A y Maschino G: Aspects of phosphate metabolism in kidney disease. *The preeminence of extrarenal factors Biomedicine* 18:491-498, 1973.