

Papel del fósforo en la progresión de la insuficiencia renal crónica

A. Barrientos y J. A. Herrero

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

El concepto de que la insuficiencia renal crónica es progresiva en sí misma parece asentado en una larguísima serie de experiencias, tanto en el campo de la experimentación animal como en la propia clínica humana. Sin embargo, los mecanismos posibles son tantos y tan diversos que hacen difícil diseñar líneas patogénicas aisladas y concretas. Aparte de las lesiones a nivel glomerular, cuyos posibles mecanismos son varios, se han descrito otras vías de lesión renal que afectan más al tubulointersticio; entre éstos se encuentra el fósforo, del que en la última década se ha investigado mucho y cuyo papel está controvertido, entre otras razones porque no siempre es fácil diferenciar en los distintos estudios publicados entre el papel del propio fósforo de aquel otro que desempeña la proteína de la dieta, a la cual va unido el fósforo y cuya acción moduladora de la hemodinámica glomerular, proteinuria, etc., son bien conocidos y admitidos generalmente entre los principales mecanismos de lesión renal y progresión de la insuficiencia renal.

La vía de lesión específica del fósforo está vinculada a un aumento en la eliminación por nefrona con el correspondiente depósito de fósforo y calcio en el tubulointersticio. Esta teoría fue probablemente emitida por primera vez por Ibel y cols.¹ en un modelo experimental en ratas. Estos autores vieron que los animales a los que se había restado masa renal funcional y eran privados de fósforo tenían una menor velocidad de progresión de la insuficiencia renal y menos depósitos cálcicos renales. Incomprendiblemente, doce años después otros autores han sustentado proponer esta hipótesis como nueva y propia². Efectivamente, parece establecido que el riñón crónicamente enfermo tiene un aumento en el contenido de calcio³; incluso se ha publicado que la administración de agentes bloqueantes de los canales del calcio disminuye la progresión de la insuficiencia renal en ratas^{4,5}. Sin embargo, la fosfaturia y el depósito de fosfato cálcico en riñón son dos cosas distintas y que no obligadamente tienen que obedecer al mismo mecanismo. O sea, un au-

mento en la filtración y excreción de fósforo por nefrona puede ser la causa del depósito de calcio o bien podría ocurrir que estos últimos directamente dependen del producto calcio \times fósforo, siendo el riñón un órgano diana como cualquier otro tejido blando del organismo. Otra posibilidad es que el calcio depositado en el riñón tenga más que ver con la angioglomerulosclerosis, cuyo mecanismo es muy parecido, si no idéntico, al de la arteriosclerosis, en la cual sistemáticamente termina por depositarse calcio, hecho este último que también puede mejorarse con antagonistas del calcio^{6,7}. En definitiva, no está claro si la fosfaturia *per se* induce depósito cálcico o si es el propio producto calcio \times fósforo o la propia nefroangiosclerosis quien la induce.

Al abordar el papel del fósforo en la progresión de la insuficiencia renal nos encontramos con la dificultad de separar su efecto específico del propio de las proteínas, que son su vehículo principal. Estas, *per se*, y aun cuando tampoco hay unanimidad en la valoración, parecen inducir, al ser restringidas, un descenso en la velocidad de progresión de la función renal^{8,12}; sin entrar aquí en los posibles mecanismos que lo expliquen, si hay datos que mayoritariamente así lo indican en humanos. En estudios experimentales, sin embargo, se ha señalado que se puede conseguir el mismo efecto enlentecedor cuando se restringe la ingesta global de alimentos independientemente de las proteínas¹³. De forma paradójica, también se ha publicado que dietas con contenido alto en proteínas inducen un aumento en el flujo plasmático renal y filtrado glomerular que se mantiene durante meses^{14,15}. Esto parece efectivamente paradójico, ya que se esperaría que si la dieta hipoproteica mejora la evolución, la dieta con alto contenido debiera inducir el fenómeno inverso y no mantener en el tiempo el ascenso en el filtrado glomerular y flujo plasmático que por razones hemodinámicas intrarrenales es capaz de inducir agudamente. Esto mismo es válido al pensar en el papel del fósforo, dado que si éste es deletéreo, el aumento en la ingesta proteica igualmente condiciona un aumento en la de fósforo, y en este sentido sí hay datos experimentales que apoyan un efecto pernicioso de sobrecargas de fósforo sobre la evolución de la función renal^{16,17}. Los estudios que han mostrado experimentalmente que una restricción en el fósforo mejora la evolución de insuficiencias renales no separan claramente restricción proteica de restricción de

Correspondencia: Dr. Alberto Barrientos Guzmán.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario San Carlos.
Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid.

fósforo¹⁻¹⁷, y aquellos otros en que se trata efectivamente de separar ambos factores mediante inhibición de la absorción¹⁸ de fósforo o mediante la utilización de un inhibidor de la precipitación de fosfato cálcico¹⁹ tampoco son definitivos, porque en el primer intento se objetivó un descenso en la proteinuria y el segundo no aporta datos sobre la precipitación en otros tejidos blandos. Efectivamente el descenso en la proteinuria es más compatible con una disminución en la ingesta proteica, como se ha demostrado en humanos²⁰ y animales²¹⁻²³. En cuanto a los inhibidores de la precipitación y calcificación tisular, que han demostrado que la nefrocalcinosis y lesiones tubulointersticiales disminuyen con su administración, podría argüirse que su efecto puede ser sistémico y demostrarse en otros tejidos distintos al propio riñón. Sabido es que en la insuficiencia renal aumenta el contenido de calcio de muy diferentes tejidos blandos, y dado que el modelo experimental aportaba una dieta de alto contenido en fósforo, puede pensarse que el 3-fosfocitrato administrado inhiba de forma generalizada la calcificación tisular, independientemente de la sobrecarga nefronal de fósforo.

En humanos tampoco hay una contrastada y clara evidencia del papel específico del fósforo, y esto es algo admitido por la mayoría de autores^{9,11,12}. Algunos de los principales problemas para la interpretación de los resultados publicados radican en la propia metodología utilizada. Así, la evolución de la progresión de la insuficiencia renal es un primer problema; ésta se ha hecho la mayoría de las veces utilizando el inverso de la creatinina sérica, que tiene muchos detractores²⁴ y que puede variar con la masa muscular independientemente de la función renal. El propio aclaramiento de creatinina tampoco es un buen método, dada su tendencia a supervalorar el filtrado glomerular en la insuficiencia renal avanzada. Pocos estudios han aportado evaluaciones del cumplimiento efectivo de la dieta proteica, y menos, evaluaciones antropométricas de nutrición.

Aun así hay estudios que abonan un papel específico del fósforo y otros apoyan lo opuesto. En 1982, nosotros publicamos uno de los primeros trabajos en humanos que abordan este problema, excluyendo a las proteínas, dado que los enfermos a los que se les restringió el fósforo me-

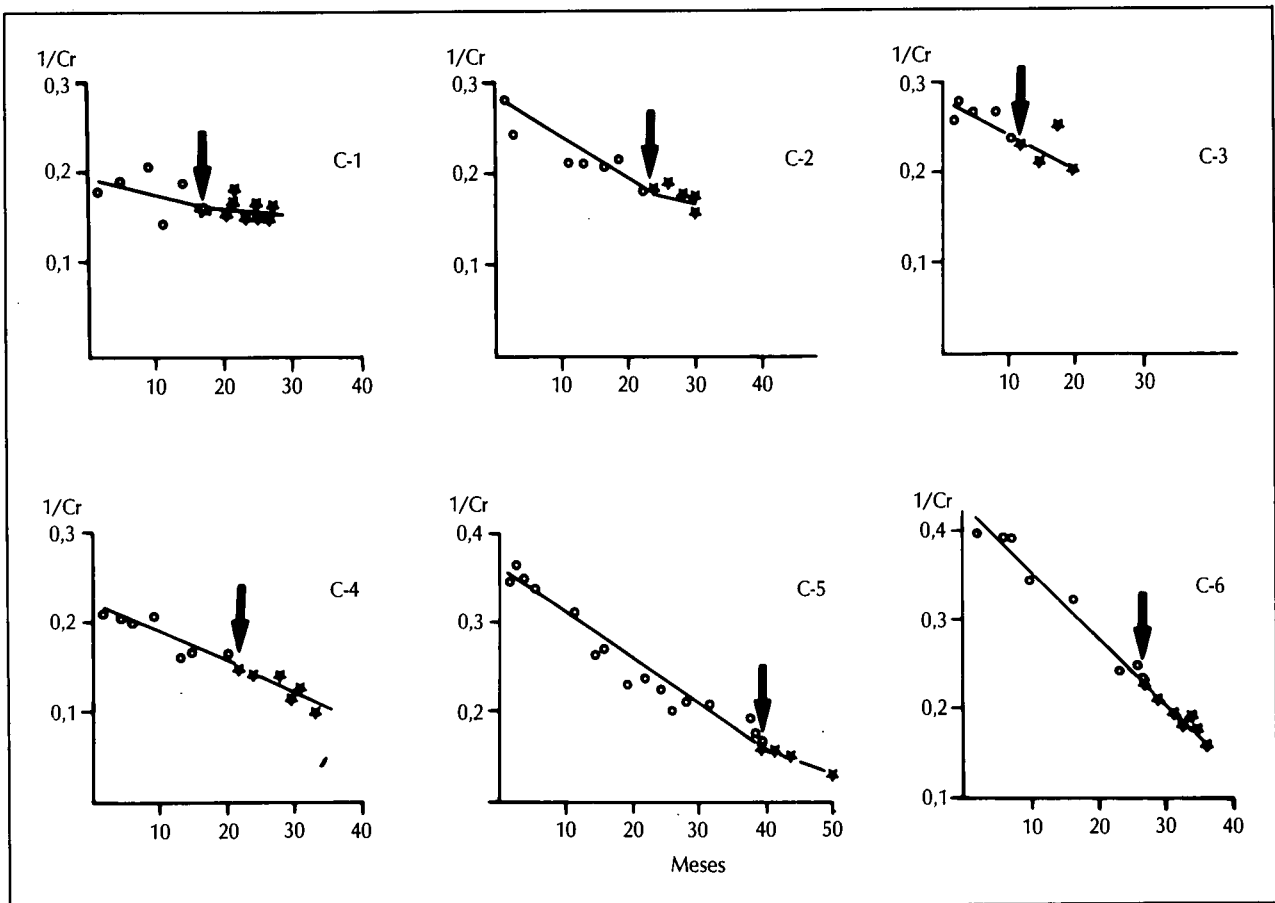


Fig. 1.—Evolución de la pendiente de la línea de regresión del inverso de la creatinina en el tiempo antes y después del control de la fosforemia en seis casos.

diente quelantes intestinales y el grupo control se mantuvieron en una misma dieta proteica²⁵. Las pendientes de las líneas de regresión del inverso de la creatinina sérica fueron iguales en el grupo tratado antes y después del tratamiento (fig. 1). Igualmente no hubo diferencia en estas pendientes entre el grupo tratado y el control, a pesar de que en el primero se consiguió un descenso significativo del fósforo sérico de 4,8 mg/dl a 3,8 mg/dl, en tanto que el del grupo control se mantuvo en niveles de 5,8 mg/dl. El ascenso en la creatinina sérica medio fue idéntico en ambos grupos, 1,9 mg/dl y 1,9 mg/dl, respectivamente. Admitiendo que en este trabajo no se midió filtrado glomerular, sin embargo, la progresión de la insuficiencia renal juzgada por el incremento de la creatinina sérica fue idéntica en ambos grupos, a pesar de que el fósforo sérico bajó significativamente en el grupo tratado y con ello también tuvo que disminuir la carga filtrada por la nefrona. Teniendo en cuenta que el producto calcio × fósforo disminuyó también de forma clara, parece, por tanto, que se dan las circunstancias adecuadas para que si la teoría de la fosfaturia/precipitación calcio-fósforo jugase un papel decisivo en la progresión de la insuficiencia renal, se hubiese puesto de manifiesto una diferencia clara entre ambos grupos, teniendo en cuenta además que la progresión en términos de creatinina sérica media fue notable e igual en ambos grupos. En 1983, Alvestrand y cols.²⁶ encuentran que una dieta hipoproteica mejora la evolución de la insuficiencia renal aun en pacientes en los cuales los niveles de fósforo suben; esto igualmente no apoya el papel del fósforo y si apunta más hacia el contenido proteico de la dieta. De una forma en cierto modo similar, Zeller y cols.²⁰ evidencian que en pacientes diabéticos sometidos a dieta de menor contenido proteico que el grupo control, igualmente diabético y con aporte de fósforo que llega hasta 1.000 mg, igual que el grupo control, existía en el primer grupo una menor progresión de la insuficiencia renal, así como un claro descenso en la proteinuria. Otro estudio que tampoco aporta datos que favorezcan el papel del fósforo es el de Maschio y cols.²⁷, que encuentran que un grupo de pacientes con creatininas entre 1,5 y 2,7 mg/dl, otro entre 2,9 y 5,4 mg/dl y otro entre 5,5 y 6,7 mg/dl, sometidos todos a una dieta proteica de 0,6 g/kg con menos de 750 mg de fósforo, encuentran que sólo el grupo I y III disminuyen su progresión. Dado que la carga filtrada de fósforo debe tener una relación directa en los niveles de creatinina, uno debería esperar que al menos los dos grupos con más insuficiencia renal evolucionasen peor.

Algunos autores han descrito²⁸ que las nefropatías intersticiales crónicas responden a la dieta de bajo contenido en proteínas y fósforo mejor que las enfermedades renales de estirpe glomerular. Esto encajaría bien en la teoría fosfaturia/precipitación fosfocálcica, ya que datos procedentes de la tesis doctoral de uno de nosotros muestran, comparando dos grupos numerosos de nefropatías intersticiales crónicas y glomerulonefritis crónicas, que las primeras tienden a hacer hipocalcemia corregida

a albúmina sérica, más severa a medida que progresa la insuficiencia renal que los enfermos glomerulares, en tanto que los niveles séricos de fósforo y, por tanto, la carga filtrada del último son idénticos en ambos grupos. Estos mismos datos también muestran que los pacientes con nefropatías intersticiales muestran mayores aclaramientos de calcio que las glomerulares a igualdad de filtrado glomerular (figs. 2-4). Parecería, por tanto, que las nefropatías intersticiales debieran tener una mayor respuesta al descenso en la carga filtrada de fósforo; sin embargo, explican mal la más lenta evolución de la insuficiencia renal de estas nefropatías cuando existen naturalmente otros factores que habría que considerar.

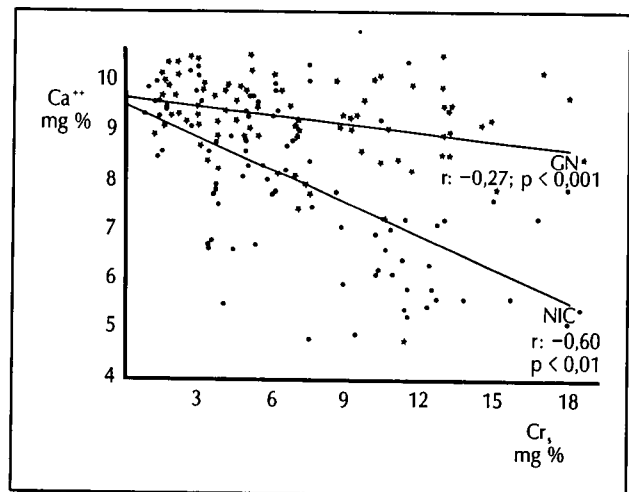


Fig. 2.—Correlación entre calcio y creatinina séricas en glomerulonefritis crónicas y nefropatías intersticiales crónicas.

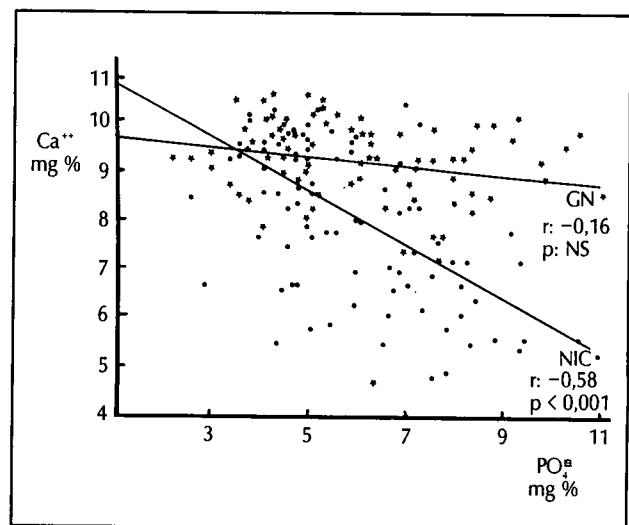


Fig. 3.—Correlación entre calcio y fósforo séricos entre glomerulonefritis crónicas y nefropatías intersticiales crónicas.

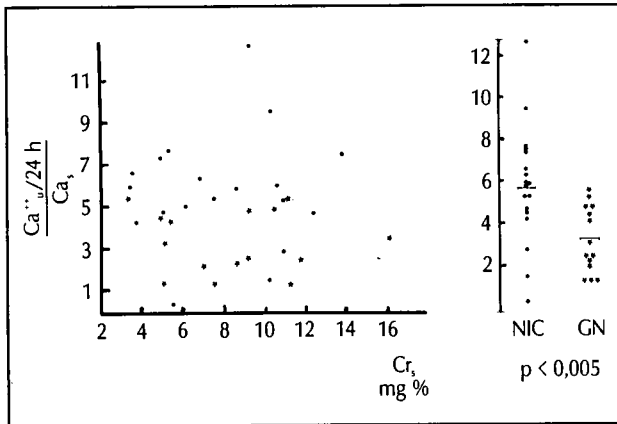


Fig. 4.—Aclaramientos de calcio en glomerulonefritis crónicas y nefropatías intersticiales crónicas en grados similares de insuficiencia renal.

Otros autores²⁹, sin embargo, han encontrado que son las nefrosclerosis la etiología que mejor responde a las medidas dietéticas señaladas.

El trabajo que de forma más clara y evidente resalta el papel del fósforo es el de Barsotti y cols.³⁰, que encuentran una menor progresión en el grupo de pacientes que, sometidos igual que el grupo control a una dieta hipoproteica, tenían además una restricción de fósforo. Estos autores, que midieron filtrado glomerular mediante aclaramiento de creatinina endógena, encuentran una relación directa entre fosfatúria e índice de progresión de la insuficiencia renal, en tanto que no lo encuentran entre este último índice y la excreción de urea diaria, que sería lógicamente expresión de dieta proteica. En los pacientes con una fosfatúria mayor de 400 mg/24 horas encuentran un mayor declinar en el filtrado glomerular. Este es probablemente el trabajo que de forma más convincente destaca el papel del fósforo en la progresión de la insuficiencia renal crónica.

En resumen, puede decirse que hay datos que apuntan al posible papel deletéreo del fósforo, pero que los datos no son del todo concluyentes y en cualquier caso necesitarían confirmación en ensayos multicéntricos con diseños que permitieran excluir otros factores, principalmente la dieta proteica y otros como proteinuria, etc., y que además permitieran evaluar de forma concluyente la función renal mediante técnicas óptimas de medida del filtrado glomerular.

Bibliografía

1. Ibels LS, Alfrey AC, Haut L y Huffer W: Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med*, 298:122-126, 1978.
2. Lauk K: Phosphate excess and progressive renal failure: The precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int*, 36:918-937, 1989.
3. Harris DCH, Hammond WS, Burke TJ y Schrier RW: Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int*, 31:41-46, 1987.

4. Henry PD y Bently KI: Suppression of atherogenesis in cholesterol-fed rabbits treated with nifedipine. *J Clin Invest*, 68:1366-1369, 1981.
5. Blumlein SL, Sivers R, Kidd P y Pamley WW: Mechanism of protection from atherosclerosis by verapamil in the cholesterol-fed rabbit. *Am J Cardiol*, 54:884-889, 1984.
6. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG y Kim Y: Effect of lipid manipulations in chronic renal failure. En Hatano M (ed.). *Nephrology*. Springer-Verlag, pp. 742-748, 1990.
7. Moorhead JF: Lipids and the pathogenesis of kidney disease. En Hatano M (ed.). *Nephrology*. Springer-Verlag, pp. 166-177, 1990.
8. Walser M: Ketoacidosis in the treatment of uremia. *Clin Nephrol*, 3:180-186, 1975.
9. Mitch WE: The influence of the diet in the progression of renal insufficiency. *Ann Rev Med*, 35:249-264, 1984.
10. Giordano C: Early diet to slow the course of chronic renal failure. En Zurukzoglu W, Papadimitriou M, Pysasopoulos M, Sion M, Zambordis C (eds.). *Proc 8th Int Cong Nephrol*. Athens. Karger, Basel, pp. 71-81, 1981.
11. Mitch WE, Walser M, Steinmen TE, Hill S, Zeger S y Tungsanger K: The effects of ketoacid amino supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med*, 34:623-629, 1984.
12. Mitch WE: Proposed mechanisms for changes in progression by dietary manipulation. En Hatano M (ed.). *Nephrology*. Springer-Verlag, pp. 775-782, 1990.
13. Tapp DC, Worthman WG, Addison JF, Hammonds DN, Barues JL y Venkatachalam MA: Food restriction retards body growth and prevents end-stage renal pathology in remnant kidneys of rats regardless of protein intake. *Lab Invest*, 60:184-195, 1989.
14. Robertson JL, Goldschmidt M, Kronfeld DS, Tomaszewski JE, Hill GS y Bovee KC: Long-term renal responses to high dietary protein in dogs with 75 % nephrectomy. *Kidney Int*, 29:511-529, 1986.
15. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Chronic effects of dietary protein in rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*, 30:509-517, 1986.
16. Haut L, Alfrey AC, Guggenheim S, Buddington B y Schrier NA: Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int*, 17:722-731, 1980.
17. Karsinsky ML, Hant L, Buddington B, Schrier NA y Alfrey AC: Preservation of renal function in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int*, 17:293-302, 1982.
18. Lumler G, Borke TJ, Gillom DM, Alfrey AC, Harris DC, Hammond WS y Schrier RW: Phosphate depletion arrest progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int*, 29:658-666, 1986.
19. Giménez L, Walker WG, Tew WP y Hermann JA: Prevention of phosphate-induced progression of uremia in rats by 3-phosphocitric acid. *Kidney Int*, 22:36-41, 1982.
20. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P y Jacobson HR: Dietary protein restriction retards progressive renal failure in Type I Diabetes. En Hatano M (ed.). *Nephrology*. Springer-Verlag, pp. 765-774, 1990.
21. Jacobson HR: Chronic renal failure: Pathophysiology. *Lancet*, 338:419-423, 1991.
22. Remuzzi G y Bertani T: Editorial review: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int*, 38:384-394, 1990.
23. Williams PS, Fass G y Bone JM: Renal pathology and proteinuria determine progression in unrelated mild-moderate chronic renal failure. *Q J Med*, 67:343-354, 1988.
24. Matillas O, Attman PO, Aurell M, Delin K y Graneros G: Conflicting results between glomerular filtration rate and serum-creatinine measurements in chronic renal failure. *Contr Nephrol*, 53:71-73, 1986.
25. Barrientos A, Arteaga J, Rodicio JL, Alvarez-Ude F, Alcázar JM y Ruilope LM: Role of the control of phosphate in the progression of chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab*, 7:127-133, 1982.
26. Alvestrand A, Ahlberg M y Bergstrom J: Retardation of the progression of renal insufficiency in patients treated with low protein diets. *Kidney Int*, 24:268-272, 1983.
27. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, D'Angelo A, Valvo E, Lupo A,

- Loschiavo C, Fabris A, Gammaro L, Rugio C y Panzetta G: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early failure. *Kidney Int*, 22:371-376, 1982.
28. El-Nahas AM, Thomas AM, Brady SA, Farrington K, Wilkinson V, Hilson AJW, Varghese Z y Moorhead JF: Selective effect of protein diets in chronic renal disease. *Br Med J*, 289:1337-1341, 1984.
29. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, D'Angelo A, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A, Gammaro L, Rugio C y Panzetta G: Early dietary protein and phosphorus restriction is effective in delaying progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 24:273-277, 1983.
30. Barsotti G, Giannoni A, Morell E, Lazzeri M, Vlamis I, Baldi R y Giovannetti S: The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clin Nephrol*, 21:54-59, 1984.