

Fósforo y supervivencia

V. Lorenzo Sellares

Médico Adjunto de Nefrología. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 5):6-9.

RESUMEN

La asociación entre hiperfosforemia y mortalidad se describió inicialmente en pacientes en hemodiálisis. Estos estudios dieron origen a la recomendación de mantener la fosforemia (P) entre 3,5-5,5 mg/dl para pacientes con enfermedad renal terminal. Posteriormente, esta asociación ha sido verificada en sucesivos escenarios de enfermedad renal y en estudios poblacionales. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) aún no en diálisis se ha descrito un efecto adverso de la retención de P, tanto sobre la supervivencia del paciente, como en la progresión de la ERC. Es destacable que en este contexto valores en el rango alto de la normalidad para la población general ya mostraban un incremento del riesgo. Un tercer escenario es la asociación entre P y supervivencia en estudios poblacionales. Tres estudios han descrito que niveles más elevados de P –aun dentro del rango normal alto– se relacionaron con mayor mortalidad y episodios cardiovasculares, incluso en pacientes con función renal normal y ausencia de enfermedad cardiovascular previa. Al ser estos estudios observacionales y retrospectivos, la información obtenida debe tomarse con cautela, sin que podamos concluir si es el P realmente culpable, o simplemente, un marcador pasivo de eventos adversos. En conclusión, es difícil dar valores definitivos, pero a la luz de la reciente información es recomendable mantener los niveles de P lo más cercanos al rango de normalidad también para el enfermo renal en todos sus estadios.

Palabras clave: Fósforo. Hiperfosforemia. Enfermedad renal crónica. Supervivencia. Hemodiálisis. Metabolismo mineral.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre fósforo (P) y supervivencia se ha descrito hace aproximadamente una década en pacientes en

SUMMARY

The association between hyperphosphatemia and mortality was first described in hemodialysis patients. These studies were the support to recommend target values for serum phosphorus (P) between 3.5 to 5.5 mg/dl to dialysis patients. Afterwards, this association was verified in patients with chronic kidney disease (CKD) and in population-based studies. In patients with CKD not yet in dialysis it was reported an adverse effect of P retention on patient survival, and also, dialysis-free survival. Surprising, this association was present among patients with P levels in the high-normal range. Population-based studies are the third scenario where this association was substantiated. Three studies have reported the association between elevated P levels, again at high-normal range, with mortality risk and more frequent cardiovascular events, notably in people with normal renal function and absence of previous cardiovascular disease. Given that all of these studies are observational and retrospective, this information do not clarify whether elevated P levels are actually the culprit or a passive marker for adverse events. In conclusion, although it is difficult to ascertain optimal values for P, taken into account this recent information, it seems reasonable to recommend target values as close as possible to the normal range for the renal patient at all stages.

Key words: Phosphorus. Hyperphosphatemia. Chronic kidney disease. Survival. Hemodialysis. Mineral metabolism.

programa de hemodiálisis^{1,4}. A continuación, la vinculación entre P y supervivencia ha sido explorada en sucesivos escenarios. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) aún no en diálisis se ha descrito un efecto adverso tanto sobre la supervivencia del paciente^{5,6}, como sobre la supervivencia libre de entrada en diálisis, es decir, sobre la progresión de la ERC^{6,7}. Un tercer escenario, en cierta medida sorprendente, es la asociación entre P y

Correspondencia: Víctor Lorenzo Sellares

Médico Adjunto de Nefrología. Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.
vls243@gmail.com

supervivencia en estudios poblacionales, donde los niveles de P se encuadran dentro del rango establecido como «normal»⁸⁻¹⁰.

El nivel de evidencia de todos estos estudios, amplios en general, viene limitado por su carácter observacional y retrospectivo. Ninguna de estas observaciones se ha realizado en ensayos prospectivos que otorguen el máximo nivel de evidencia. A pesar de ello, esta información es relevante, y representa un reto para redefinir los valores diana de P en el enfermo renal. A nivel experimental, también supone un desafío indagar en los mecanismos por los que el P tiene un efecto adverso sobre la supervivencia en general, y sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en particular.

En el presente artículo, revisaremos la asociación descrita entre P y supervivencia en los sucesivos escenarios y sus implicaciones sobre el establecimiento de nuevos los niveles diana de P.

ASOCIACIÓN ENTRE FÓSFORO Y SUPERVIVENCIA EN HEMODIÁLISIS

Durante la década de 1980 y gran parte de la de 1990, el objetivo prioritario en las alteraciones del metabolismo mineral era el control del hiperparatiroidismo. Para ello se usaban altas dosis de calcitriol y se recomendaban niveles de P no superiores a 6,5 mg/dl y de hasta 10,5 mg/dl de calcio. El precio que se pagó fue muy caro, puesto que se observó, ya tarde, que esta práctica conducía a un incremento de las calcificaciones de tejidos extraesqueléticos, especialmente los cardiovasculares.

A finales de la década de 1990 una serie de trabajos describieron una relación adversa entre P y supervivencia. Estos estudios¹ revelaron que el riesgo de muerte aumentaba cuando los valores de P eran superiores a 5,5 mg/dl, y otros posteriores²⁻⁴ pusieron este umbral en 5, 6 y 6,5 mg/dl para riesgo de muerte de origen cardiovascular. Aunque todos fueron estudios observacionales y retrospectivos, las series de enfermos eran amplias y el meticuloso estudio estadístico aplicado condujo a aceptar como evidencia que niveles de P superiores a 5,5 mg/dl incrementaban la mortalidad. Estas recomendaciones fueron divulgadas por las guías KDOQI en 2003¹¹ y se han aceptado hasta la actualidad. El pasado año, las recomendaciones establecidas por nefrólogos españoles en la guías S.E.N.¹² situaban este umbral en valores de 5 mg/dl.

No se han comunicado beneficios de la supervivencia con niveles de P inferiores a 5 mg/dl en pacientes en hemodiálisis. Más bien se ha sugerido que valores relativamente bajos

de P se asocian a un incremento de la mortalidad, probablemente debido al deterioro del estado nutricional de estos enfermos^{2,4}.

La asociación entre P y supervivencia, hasta donde alcanza nuestra información, no ha sido explorada o demostrada específicamente en pacientes en diálisis peritoneal o en trasplantados renales.

ASOCIACIÓN ENTRE FÓSFORO Y SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE CON ERC AÚN NO EN DIÁLISIS

En general, los pacientes que aún no han iniciado diálisis tienen niveles de P más bajos que el enfermo en diálisis^{13,14}. Esto ha conducido a estudiar la asociación del P y la supervivencia dentro de otro rango de valores de P. Kestembaun et al.⁵ estudiaron una serie amplia de pacientes con distintos estadios de ERC (creatininemia >1,2 mg/dl y filtración glomerular renal [GFR] media de 50 ml/min) y analizaron la mortalidad en función de categorías de P. Fue destacable que niveles de P superiores a 3,5 mg/dl incrementaban el riesgo de muerte por cualquier causa y de muerte y/o infarto de miocardio en un análisis de riesgos proporcionales de Cox. Por su parte, Voormolen et al.⁶ también describieron un incremento del riesgo de muerte en función del incremento de los niveles de P, en este caso en enfermos con ERC en estadios 4 y 5. Cada incremento de P de 1 mg/dl multiplicaba por 1,6 el riesgo de muerte en un modelo de Cox ajustado para factores de confusión.

ASOCIACIÓN ENTRE FÓSFORO Y PROGRESIÓN DE LA ERC

Estudios antiguos realizados en animales de experimentación^{15,16} y en humanos^{17,18} demostraron los beneficios de la restricción dietética de P sobre la progresión de la ERC. Los mecanismos no han sido aclarados, pudiendo relacionarse con incremento de la nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo, o simplemente, dada la relación entre la ingesta de proteínas y de P¹⁹, acompañando a los beneficios renoprotectores de la restricción proteica de la dieta²⁰.

Más recientemente, dos estudios clínicos, observacionales, han descrito la asociación entre P y progresión de la ERC^{6,7}. Schwarz S et al.⁷ en un estudio realizado en varones con estadios 1-5 de ERC encontraron un deterioro renal acelerado con niveles de P superiores a 3,8 mg/dl. Por su parte, Voormolen et al.⁶ describieron que por cada mg/dl de incremento de P, la progresión de la ERC se aceleraba 1,8 ml/min/año.

Nosotros analizamos la asociación entre P y progresión de ERC en pacientes con GFR <50 ml/min. Se estudiaron un to-

tal de 333 pacientes que iniciaron consulta de ERC avanzada durante el periodo 2001-2006. El análisis no ajustado (Kaplan-Meier) y ajustado (modelo de Cox) reveló que el aumento de P es predictor de evolución desfavorable del daño renal²¹. Con objeto de verificar la robustez de nuestro análisis, aplicamos dos modelos multivariados adicionales, controlando para otros factores de riesgo establecidos, especialmente la albuminuria. Empleando el modelo de regresión lineal analizamos la pendiente de deterioro renal –estimada por la ecuación MDRD²²– en función de los terciles de P. La mediana de pérdida de función renal fue de $-4,6 \pm 5,7$ ml/min/año, siendo significativamente más rápida en pacientes con P más elevado (figura 1). A continuación, exploramos la influencia del P sobre la supervivencia sin necesidad de diálisis, empleando en este caso la calcemia, la fosforemia y el cociente albúmina:creatinina en orina como indicadores dependientes de tiempo, es decir, considerando las variaciones de estos parámetros durante el periodo de seguimiento. Los estudios previos habían examinado la asociación entre P basal y deterioro renal, sin considerar los cambios bioquímicos en el tiempo. De esta forma investigamos la influencia del P en un escenario temporal, más real que si restringimos el análisis a los datos basales. Aplicando este modelo, cada incremento de 1 mg/dl de P se asoció a un HR (IC 95%) ajustado de 2,1 (1,6-2,8); $p < 0,0001$.

ASOCIACIÓN ENTRE FÓSFORO Y SUPERVIVENCIA EN ESTUDIOS POBLACIONALES

Tres artículos recientes han destacado la asociación entre P y supervivencia en estudios poblacionales. El primero fue publicado por Tonelli et al.⁹ en un análisis *post hoc* del estudio

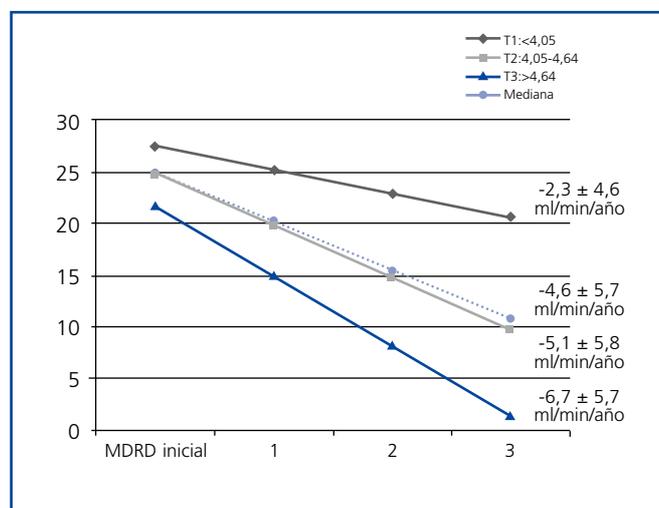


Figura 1. Pendientes de progresión de ERC en función de terciles (T) de fósforo.

CARE²³ donde demuestran una asociación independiente entre P y riesgo de muerte o episodios cardiovasculares, en una población con infarto de miocardio previo. Resultó destacable que el riesgo aumentaba con niveles de P superiores a 3,5 mg/dl, es decir, dentro del rango alto de la normalidad. El segundo estudio pertenece a Dhingra et al.⁸ y fue realizado en una población sin enfermedad renal, ni riesgo cardiovascular. Los autores también encontraron una asociación entre niveles de P superiores a 3,5 mg/dl y episodios cardiovasculares. En el tercer estudio, realizado por Foley et al.¹⁰, estudiaron la asociación de P y calcificaciones coronarias en una serie amplia de adultos jóvenes procedentes del estudio CARDIA²⁴. Los autores describen una asociación independiente entre niveles de P superiores a 3,9 mg/dl y calcificaciones coronarias. Aunque todos los autores coinciden en que estos datos deben ser confirmados en estudios prospectivos, todo indica que niveles de P incluso en el rango alto de la normalidad se asocian a riesgo de calcificaciones vasculares, episodios cardiovasculares y muerte en la población general.

¿CUÁLES SON LOS NIVELES ÓPTIMOS?

A la luz de la reciente información, los clásicos niveles óptimos recomendados para el enfermo renal en las guías DOQI¹¹ quedan en entredicho. Los valores de P considerados como normales por los laboratorios de referencia y la bibliografía consultada están en un rango de 2,5-4,5 mg/dl. Sin embargo, la información reciente obtenida de estudios poblacionales sugiere que valores superiores a 3,5 mg/dl aumentan el riesgo de episodios cardiovasculares y muerte.

Las guías KDOQI¹¹ han recomendado niveles óptimos de P entre 2,7-4,6 mg/dl para ERC en estadios 3 y 4, y niveles entre 3,5-5,5 mg/dl para estadios 5 y 5D, es decir, GFR <15 ml/min o en diálisis. Asimismo, las recomendaciones establecidas por la S.E.N.¹² recomiendan mantener valores inferiores a 5 mg/dl. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes con ERC aún no en diálisis, sugieren que valores entre 3,5 y 4,5 mg/dl aumentan el riesgo de muerte y progresión de la ERC. Resulta paradójico constatar que valores de P entre 3,5-5 mg/dl hayan demostrado peor supervivencia en el enfermo en diálisis⁴, y que, a su vez, muestren beneficios en estudios poblacionales^{25,26} y en pacientes con ERC aún no en diálisis⁵.

Advertidos por la información reciente, las guías KDIGO, que se publicarán de forma oficial próximamente, recomendarán alcanzar valores próximos al rango normal en todos los estadios de ERC, sin señalar valores concretos. Aunque la información previa se ha basado en estudios retrospectivos y observacionales, a falta de mayor nivel de evidencia parece razonable recomendar llevar los niveles de P en el enfermo renal, independientemente del estadio, a parámetros próximos al rango normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, 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* 1998;31:607-17.
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
3. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
4. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
5. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-8.
6. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2909-16.
7. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:825-31.
8. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007;167:879-85.
9. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-33.
10. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2008;20:397-404.
11. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
12. Torregrosa JV, Cannata AJ, Bover J, et al. SEN Guidelines. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients. *Nefrología* 2008;28 Suppl 1:1-22.
13. Lorenzo V. Chronic renal failure outpatient clinic. A 12 years experience. *Nefrología* 2007;27:425-33.
14. Lorenzo V, Martín-Malo A, Pérez-García R, et al. Prevalence, clinical correlates and therapy cost of mineral abnormalities among haemodialysis patients: a cross-sectional multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:459-65.
15. Ibels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 1978;298:122-6.
16. Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM, et al. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. *Kidney Int* 1986;29:658-66.
17. Barsotti G, Morelli E, Giannoni A, et al. Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: a controlled trial. *Kidney Int Suppl* 1983;16:S278-S284.
18. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, et al. Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int* 1982;22:371-6.
19. Rufino M, De BE, Martin M, et al. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 3:65-7.
20. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627-32.
21. Lorenzo V. El reto del control de la hiperfosforemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28 Supl 5:3-6.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
23. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605-13.
24. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988;41:1105-16.
25. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-33.
26. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007;167:879-85.