

Fósforo en la enfermedad renal crónica.

Phosphorus in Chronic Kidney Disease.

Julen Ocharán-Corcuera.

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo que acompañan a la enfermedad renal crónica (ERC) constituyen uno de los aspectos de la nefrología que más ha evolucionado en estos años.

La ERC se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, siendo la primera causa de muerte la de origen cardiovascular (CV).¹ La expectativa de vida del paciente en diálisis es una de las más bajas en medicina, siendo inferior incluso a la de algunas neoplasias comunes.² El diagnóstico precoz de la ERC es una de las piezas angulares en los programas de prevención primaria, ya que estos pacientes tienen hasta 5-10 veces más probabilidades de morir que de llegar a recibir un tratamiento sustitutivo renal.^{3,4} Por ello, debido a que la ERC frecuentemente es asintomática, se sugieren que debemos desarrollar nuevos marcadores de función renal.

El fósforo (P) se ha postulado como un elemento emergente, y su estrecha asociación con la alta mortalidad lo coloca como un factor importante en las Guías de Práctica Clínica (GPC).⁵ Su papel se ha renovado y ampliado en su protagonismo con el descubrimiento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y Klotho. Estos permiten analizar el diagnóstico y las consecuencias de una retención precoz de P, antes incluso de que se produzca hiperfosfatemia.⁶⁻⁸

Además, el aumento del FGF-23 o la disminución de Klotho en estadios iniciales de la ERC podrían convertirse en marcadores no solo de alteraciones del metabolismo óseo-mineral, sino también de la propia ERC y una parte de sus consecuencias sistémicas. (**Figura 1**). De este modo, estudios han descrito la presencia de Klotho como cofactor de la vía de señalización del FGF-23 incluso en el vaso, así como un efecto directo del FGF-23 sobre el cardiomiocito y

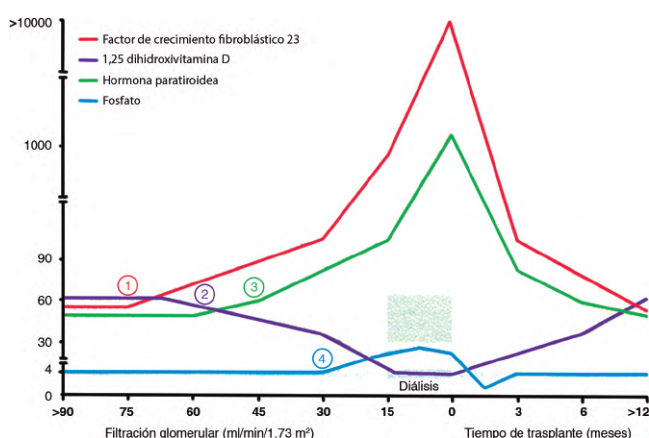


Figura 1. Representación de los desórdenes del metabolismo mineral óseo según tasa de filtrado glomerular y después del tiempo de trasplante (meses).

Para mantener el Ca y el P en niveles normales se van produciendo incrementos de FGF-23 y PTH a medida que disminuye el FG. El aumento de FGF-23 es mayor y parece ser más precoz que la disminución de calcitriol y el aumento de PTH. Se ha descrito la disminución de Klotho en estadios precoces de la ERC.

FG: Filtrado glomerular; Ca: Calcio; P: Fósforo; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; PTH: hormona paratiroidea.

la hipertrofia ventricular izquierda. Por lo tanto, los efectos extraóseos del P, de forma directa o indirecta, a través de FGF-23 o Klotho, van más allá de la calcificación vascular, imbricándose en procesos de inflamación y estrés oxidativo, entre otros, pudiendo jugar también un papel en procesos de envejecimiento.⁸⁻¹²

Más estudios deben dilucidar si FGF-23 actúa como biomarcador de ERC o posee un mecanismo directo en la progresión de la enfermedad. Así mismo, se ha descrito que Klotho podría tener un papel renoprotector, como sugieren algunos estudios experimentales, reduciendo la apoptosis en fracasos renales agudos de origen isquémico. El fósforo es un elemento indispensable para la vida, pero no se encuentra en estado nativo sino combinado en forma de fosfatos inorgánicos (PO_4^{3-}), con niveles plasmáticos estrechamente regulados que se asocian a efectos deletéreos y mortalidad cuando estos se encuentran fuera de la normalidad.¹⁻⁷

El acúmulo de fósforo tiene su importancia en el papel que se le ha atribuido en la patogenia del hiperparatiroidismo

secundario en la ERC. Debe destacarse el efecto directo del fosfato sobre la regulación de la síntesis y secreción de PTH.⁸ Se ha demostrado la importancia del ácido araquidónico (AA) y la vía de la fosfolipasa A2-AA como mediadora de respuestas en la glándula paratiroidea. Hallazgos predecesores de la descripción del importante papel del fósforo sobre la actividad del receptor-sensor de calcio y de la importancia de la sobrecarga de fósforo en su fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario y su papel sistémico.¹³⁻¹⁸ De aquí, hemos valorado los efectos del P más allá de la fisiopatología de la osteodistrofia renal y del HPS.^{18,19}

El papel emergente del P como factor aterogénico, procalcificante y su asociación con aumento de mortalidad ha llevado a las GPC a conseguir de unos niveles séricos de P estrictamente normales en los pacientes afectados de ERC en cualquier estadio, incluyendo los pacientes en diálisis.²⁰ Los avances en la fisiopatología del P pueden repetir en el futuro no solo en forma de nuevas estrategias y terapias sobre el riesgo CV y progresión de la ERC, sino también sobre los procesos de envejecimiento acelerado en la ERC y mejoría de la supervivencia de estos pacientes. En la ERC, la dieta, la diálisis y los quelantes del P son alternativas terapéuticas complementarias de las que disponemos actualmente para tratar la retención de P y/o la hiperfosfatemia.^{21,22}

Por último, destacamos en este número de *Nefrología Mexicana*, el manuscrito del Dr. Bello-Soto *et al*, sobre la evolución de las alteraciones óseo metabólicas en el postransplante de un año en un hospital mexicano, donde se objetiva una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes post-trasplantados de riñón de donador vivo relacionado y con el 20% de los pacientes con ERC manifestando una hipofosfatemia al año del trasplante.

REFERENCIAS

- Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, *et al*. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(Suppl 1): S1-S320.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-305.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, *et al*. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross-sectional health survey. *BMJ*. 2006; 333: 1047.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2208-18.
- Bellorin-Font E, Ambrosini P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, *et al*. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos (SLANH). *Nefrología*. 2013; 33(Suppl.1): 1-28.
- Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, *et al*. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011; 121(11): 4393-408.
- Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, *et al*. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*. 1996; 97(11): 2534-40.
- Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, García-Navarro S, Torres A, *et al*. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res*. 1996; 11(7): 970-6.
- Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1427-1435.
- Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, *et al*. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 79(12): 1370-8.
- Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, *et al*. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(1): 124-36.
- Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A, Varez-Lara MA, Rodríguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(1): 68-77.
- Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, *et al*. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol*. 2007; 27(2): 152-8.
- Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, *et al*. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(10): 1913-22.
- Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(6): 1092-105.
- Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros M, Herrera H, García J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(10): 1646-54.
- Caravaca F, Villa J, García de Vinuesa E, Martínez del Viejo C, Martínez Gallardo R, Macías R, *et al*. Relationship between serum phosphorus and the progression of advanced chronic kidney disease. *Nefrología*. 2011; 31(6): 707-15.
- Martínez I, Saracho R, Ocharán J, 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*. 1997; 29: 496-502.
- Lloret MJ, Bover J, DaSilva I, Furlano M, Ruiz-García C, Ayasreh N, *et al*. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext*. 2013; 4: 2-10.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009; (113): S1-S130.
- Martínez I, Saracho R, Ocharán J, Muñoz RI, Montenegro J. Papel de la dieta en el manejo de la osteodistrofia en la insuficiencia renal progresiva. *Nefrología*. 2003; 23 (Supl 2): 57-63.
- Bover J, Trinidad P, Jara A, Soler-Majoral J, Martín-Malo A, Torres A, *et al*. Bodas de plata: 25 años de la primera demostración del efecto directo del fósforo en la célula paratiroidea. *Nefrología*. 2022; 42: 645-655.