

# Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference

Oct. 2-4, 2009, Barcelona, Spain



<http://www.sevc.info>

Next conference :

October 1-3, 2010 - Barcelona, Spain

# IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA HIPERFOSFATEMIA EN LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Oscar Cortadellas

DVM, PhD

*Clinica Veterinaria Germanías. Gandía, Valencia*

## INTRODUCCION

El control de los niveles de fósforo representa una parte importante del tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC), debido a los efectos negativos que la hiperfosfatemia tiene en la progresión de la enfermedad. Tanto en seres humanos como en perros y gatos con ERC se ha descrito una relación entre la elevación de las concentraciones de fósforo y un incremento de la mortalidad.<sup>1-6</sup> Un estudio reciente concluyó que en gatos con ERC, por cada unidad que aumentan los niveles de fósforo, el riesgo de muerte se incrementa un 11.8%.<sup>6</sup> Estos efectos negativos que la hiperfosfatemia tiene sobre la progresión de la ERC son consecuencia de que: a) la retención de fósforo favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo renal secundario (rHPTH), el cual afecta negativamente al funcionamiento de diversos órganos y tejidos como huesos, riñones, cerebro, corazón, páncreas, tejido muscular, pulmones, eritrocitos, linfocitos, glándulas adrenales y testículos y; b) la retención de fósforo facilita la formación de complejos Ca-P que precipitan en el intersticio renal provocando fibrosis intersticial y atrofia de los túbulos renales.<sup>7,8</sup>

## FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERFOSFATEMIA EN LA ERC

El fósforo es un elemento esencial para la formación del hueso y el metabolismo energético celular. Aproximadamente el 80-90% del fósforo se encuentra en los huesos, el 10-14% es intracelular y el 1% es extracelular. La homeostasis del fósforo se logra mediante el equilibrio entre la absorción gastrointestinal del fósforo contenido en la dieta, la excreción renal y el movimiento de fósforo a través del fluido intra/extracelular. El control hormonal de este equilibrio se debe principalmente a la actividad de la paratohormona (PTH).

Básicamente, la hiperfosfatemia puede aparecer como consecuencia del paso de fósforo del espacio intracelular al extracelular, por un marcado aumento en la ingesta o una excreción disminuida, siendo ésta última la causa más frecuente de hiperfosfatemia.

Como los riñones son la principal vía de excreción de fósforo del organismo, el descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) que se produce en la ERC, hace que se retenga fósforo. La retención de fósforo lleva a una inhibición de la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, una enzima necesaria para la síntesis de calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), que es la forma activa de la vitamina D. Este descenso en la concentración de calcitriol termina provocando una disminución en los niveles de calcio iónico, lo que conduce a un aumento en la secreción PTH a nivel de las glándulas paratiroides. Por efecto de la PTH se produce un aumento en la liberación de calcio óseo, se aumenta la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa y se restauran los niveles de calcitriol y calcio iónico. En los estadios iniciales de la ERC, este mecanismo es capaz de mantener los niveles de fósforo dentro de valores considerados como normales. Sin embargo, a medida que la ERC progresa, la reducción en la TFG es más severa, de modo que si la ingesta de fósforo en la dieta se mantiene constante, se produce una hiperfosfatemia cada vez más severa y una marcada disminución en los niveles de calcio iónico y calcitriol. A pesar de que la concentración de PTH es cada vez más alta, su actividad es incapaz de normalizar la concentración de fósforo, porque cada vez hay menos nefronas funcionales donde pueda sintetizarse 1 $\alpha$ -hidroxilasa. De este modo, se entra en un círculo vicioso, en el cual el animal presenta unos niveles de fósforo y PTH cada vez más altos que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal.<sup>8</sup>

## PROGRESION DE LA HIPERFOSFATEMIA E HIPERPARATIROIDISMO EN PERROS Y GATOS CON ERC

Uno de los aspectos más importantes relacionados con la hiperfosfatemia y el rHPTH es establecer cuando se inician la retención de fósforo y la elevación en los niveles de PTH. De este modo, la detección y tratamiento precoz de estas alteraciones pueden contribuir a mejorar el pronóstico de estos pacientes. Actualmente, en medicina humana se acepta que la retención de fósforo se inicia en los primeros estadios de la ERC, quizá cuando la TFG todavía se encuentra dentro de los límites normales, pero con total seguridad una vez que ya se ha producido una ligera disminución de la misma.<sup>9</sup> En veterinaria, la situación es algo más complicada.

Por una parte, la naturaleza de la ERC en el perro y el gato es distinta. En el perro la principal causa de ERC en muchas zonas del mundo es la enfermedad glomerular, y en estos casos es posible que previamente a la caída progresiva e irreversible de la TFG existan fenómenos de hiperfiltración que cursan con un aumento de la TFG.<sup>10</sup> Sin embargo, en el gato generalmente la ERC esta causada por una nefritis túbulointersticial, por lo que los cambios en la TFG durante el curso de la ERC no tienen porque ser iguales que en el perro. Por otra parte, existe una gran variabilidad en los valores de referencia para el fósforo empleados en veterinaria. Mientras algunos laboratorios consideran como límite superior normal un valor de 5 mg/dL<sup>11</sup> otros usan valores tan altos como 8 mg/dL.<sup>12</sup> Estos hechos dificultan el reconocimiento de estas alteraciones por parte del clínico.

Un estudio realizado en gatos con ERC (n=80) mostró que la hiperfosfatemia ( $P > 5.75$  mg/dL) estaba presente en el 20% de gatos azotémicos sin signos clínicos, en el 49% de gatos azotémicos con signos de síndrome urémico y en el 100% de los gatos con ERC en estadio terminal. Sin embargo, el porcentaje de gatos con rHPTH en los citados grupos fue del 47%, 87%, 100%, respectivamente.<sup>13</sup> En el perro, un estudio retrospectivo en 129 animales con ERC clasificados según el sistema de estadificación IRIS, concluyó que la hiperfosfatemia ( $P > 5.5$  mg/dL) afectaba al 12%, 50%, 76.9% and 100% de perros en estadio 1, 2, 3 y 4, respectivamente.<sup>14</sup> Por otra parte, un estudio prospectivo reciente en el que también se evaluó la prevalencia de HPTH, mostró que mientras el 18%, 40%, 92% y 100% de perros en estadios 1, 2, 3 y 4 respectivamente, presentaban hiperfosfatemia ( $P > 5.5$  mg/dL), el porcentaje de perros con HPTH en esos mismos estadios era del 36.4%, 50%, 96% y 100%.<sup>15</sup>

Estos estudios demuestran que la retención de fósforo y el HPTH pueden aparecer en los primeros estadios de la enfermedad, por lo que la evaluación de estas alteraciones debe formar parte del protocolo diagnóstico de la ERC desde los estadios iniciales. Por otra parte, resulta evidente que el desarrollo de rHPTH precede a la hiperfosfatemia y que los valores de referencia de fósforo empleados por la mayoría laboratorios no son válidos para evaluar cuando se inicia la retención de fósforo en perros y gatos con ERC. Por ello, recientemente se han recomendado unos niveles de terapéuticos de fósforo teniendo en cuenta la severidad de la ERC. De este modo se pretende evitar el desarrollo de hiperfosfatemia e rHPTH. Los valores recomendados son: estadio 2: 2.5-4.5 mg/dL; estadio 3: 2.5-5 mg/dL; estadio 4: 2.5-6 mg/dL.<sup>16</sup>

## TRATAMIENTO DE LA HIPERFOSFATEMIA

El objetivo del tratamiento de la hiperfosfatemia es mantener la concentración de fósforo dentro de los niveles recomendados para cada estadio. La primera medida terapéutica es reducir el contenido de fósforo en la dieta. Para ello, lo ideal es la administración de una dieta de prescripción renal, que además de presentar un menor contenido de fósforo comparado con una dieta de mantenimiento, ha sido modificada (reducción en el contenido de proteínas y sodio y aumento en la capacidad tampón de la dieta y en el contenido de fibra soluble, vitaminas del complejo B, antioxidantes, potasio y ácidos grasos  $\omega$ -3) para favorecer el control de otros procesos que contribuyen a la progresión de la ERC (proteinuria, hipocalcemia, acidosis metabólica, stress oxidativo). Sin embargo, un porcentaje importante de animales (sobre todo, gatos) rechaza este tipo de dietas por falta de palatabilidad. En estos casos el control inicial de los niveles de fósforo puede hacerse mediante la adición de quelantes del fósforo a una dieta de mantenimiento.<sup>17, 18</sup> La fosfatemia se evalúa pasadas 4 semanas. Si la concentración de fósforo se encuentra dentro del rango terapéutico, se mantiene el tratamiento y el animal se reevalúa posteriormente cada 1-3 meses dependiendo de la severidad de la ERC y de cuál sea la expectativa de supervivencia en cada caso.

Si se ha reducido la fosfatemia, pero no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, se mantiene el tratamiento 4 semanas más y se reevalúa el fósforo nuevamente. Si todavía no se ha alcanzado el valor terapéutico y el animal consumía una dieta renal, se añade al tratamiento un quelante del fósforo. Si el animal estaba siendo tratado con un quelante del fósforo y consumía una dieta de mantenimiento debe intentarse nuevamente que consuma una dieta renal. Si esto no es posible, debe aumentarse la dosis del quelante administrado.

Si después de 4 semanas de tratamiento,  $P > 6$  mg/dL se añade directamente un quelante del fósforo (si el animal ya recibía dieta renal) o debe introducirse una dieta renal (si el animal comía una dieta de mantenimiento).

Existen diversos fármacos que actúan como quelantes del fósforo a nivel intestinal. Tradicionalmente, los más usados han sido compuestos a base de aluminio y calcio. Sin embargo, los efectos tóxicos del aluminio en seres humanos tratados con estos fármacos han hecho que la mayoría de ellos se retiraran del mercado. Hasta hace poco no había evidencias clínicas publicadas de toxicidad de estos productos en medicina veterinaria. Sin embargo, recientemente se han descrito 2 casos.<sup>19</sup> Por ello, cuando se utilicen estos compuestos es importante monitorizar la aparición de manifestaciones clinicopatológicas de toxicidad (microcitosis y signos neurológicos).

Los compuestos a base de sales de calcio, son efectivos en el control de la fosfatemia y existe una presentación registrada para perros y gatos (Ipakitine®). Cuando se utilizan este tipo de quelantes es importante monitorizar los niveles de calcio (calcio total y calcio iónico) porque pueden favorecer la

presentación de hipercalcemia, sobre todo, si además el paciente está siendo tratado con calcitriol.

El sevelamer es un polímero catiónico efectivo en la captación del fósforo, que no promueve la aparición de hipercalcemia ni la absorción de aluminio. Sin embargo, su uso en perros se ha relacionado con la aparición de hemorragias espontáneas por deficiencia de vitamina K. Además, es mucho más caro que los anteriores.

Recientemente se ha registrado un nuevo quelante del fósforo, compuesto por carbonato de lantano (Renalzin®) para el tratamiento de la hiperfosfatemia en gatos con ERC.

Sea cual sea el fármaco usado, es importante que el clínico tenga en cuenta que para ser efectivos los quelantes del fósforo deben ser administrados con la comida. Por lo tanto, es obvio que su eficacia depende de que el animal ingiera su ración completa. Por otra parte, cuanto mayor sea el contenido en fósforo de la dieta y más avanzada se encuentre la ERC, mayor será la dosis necesaria para obtener el efecto deseado. Además, hay que tener en cuenta que los quelantes del fósforo pueden interferir con la absorción de determinados fármacos, por lo que no se recomienda la administración conjunta de otros medicamentos en la dieta cuando se emplean este tipo de tratamientos.

## Bibliografía

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. 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: 607-617.
2. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:519-530.
3. Brown SA, Crowell WA, Barsanti JA, et al. Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1:1169-1179.
4. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 235-242.
5. Kuwahara Y, Ohba Y, Kitoh K, et al. Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 446-450.
6. Boyd LM; Labgston K, Thompson K, et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008; 22:1111-1117.
7. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 606-620.
8. Polzin D, Osborne CA, Ross S. Chronic kidney disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed Elsevier Saunders. Saint Louis, 2005: 1756-1785.
9. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(suppl 3):S1-S201.
10. Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J et al. Glomerular filtration rate in dogs with leishmaniasis and chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2008; 22:293-300.
11. Gerber B, Hässig M, Reusch CE. Serum concentrations of 1, 25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. *Am J Vet Res* 2003; 64:1161-1166.
12. De Fornel-Thibaud P, Blanchard G, Escoffier-Chateau L, et al. Unusual case of osteopenia associated with nutritional calcium and vitamin D deficiency in an adult dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2007; 43:52-60.
13. Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 108-116.
14. Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J, et al. Serum phosphorus levels in dogs with leishmaniasis at different stages of chronic kidney disease. *Vet Rec* 2009; 164: 487-490.
15. Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J et al. Evaluation of mineral metabolism in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med*. Submitted.
16. Polzin D.J., Osborne C.A., Ross S. Evidence-based management of chronic kidney disease. In: Bonagura JD, Twedt DC (eds). *Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders-Elsevier. St Louis, 2008. 872-878.
17. Brown SA, Rickertsen M, Sheldon S. Effects of an intestinal phosphorus binder on serum phosphorus and parathyroid hormone concentration in cats with reduced renal function. *Intern J Appl Res Vet Med* 2008; 6:155-160.
18. Schmitdt B, Spiecker-Hauser U, Murphy M. Efficacy and safety of lantharenol® on phosphorus metabolism in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2008; 22: 798. abstract
19. Segev G, Bandt C, Francey T, et al. Aluminium toxicity following administration of aluminium-based phosphate binders in 2 dogs with renal failure. *J Vet Intern Med*. 2008; 22:1432-1435.