

## ESTUDIO DE DIFERENTES CAPTORES ORALES DEL FOSFORO

V Cabestany Peinado, M. Pocino Yuste, R. Buldó Roca, N. Guimerá Valverde,  
I. Jené Martín, C. Jiménez Gutierrez, J. López Sausor, C. Mestres Serra,  
C. Peidro Sayol, R. Rovira Torrens

Centro Diálisis Verdún. Hospital Clinic. Servicio Nefrología. Barcelona.

### INTRODUCCION

La importancia de la hiperfosforemia en los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC), en programa de hemodiálisis (HD) debida a la retención de fósforo, que sobreviene, cuando el índice de filtración glomerular cae por debajo de 25 ml/min. (1), favoreciendo el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, en los pacientes con fallo renal.

Hasta hace unos años el tratamiento más generalizado y eficaz para la hiperfosforemia ha sido el hidróxido de aluminio (OH)<sub>3</sub>Al. Sin embargo, a raíz de la aparición de patologías por aluminio, indicándonos que la absorción intestinal del mismo (2) contribuye a su toxicidad. Se han buscado quelantes que puedan ser eficaces contra la hiperfosforemia y estén libres de aluminio, previniendo, así, las manifestaciones clínicas de encefalopatía (3), osteopatía (4) y anemia asociadas (5,6) a su acúmulo.

### OBJETIVO

En este estudio se ha evaluado la eficacia y tolerancia:

- Carbonato de Magnesio oral (CO<sub>3</sub> Mg) + (OH)<sub>3</sub> Al (9).
- Carbonato de Magnesio oral.
- (CO, Mg) + Carbonato de calcio oral (CO<sub>3</sub> Ca).

Para que cualquier trabajo tenga un valor científico, hay que tener en cuenta las variables que pueden incidir en el resultado, e intentar subsanarlas, nosotros hicimos especial incapie:

- a) homogeneidad en los preparados orales.
- b) consejo dietético.
- c) cambios en la solución de diálisis.

### MATERIAL Y METODOS

Un grupo de 24 pacientes, 14 varones y 10 mujeres de 52,27,1:15,56 (xi- Ds) (rango 19,65) años de edad, afectos de IRC sometidos a HD periódica durante 6,63-1-5,11 (rango 0,5; 19,2) años. El método usado para controlar las posibles variables ha sido:

- a) Homogeneidad en los preparados orales: en la imposibilidad de encontrar en aquella época preparados comerciales, tanto de (CO<sub>3</sub> Mg) como (CO<sub>3</sub> Ca), y teniendo que ser una fórmula realizada por un farmacéutico, para que no hubieran problemas de dosificación y buscando el método más cómodo para el enfermo, se eligió sobres de polvos de 500 mg de (CO, Mg) y de 1 gr. de (CO<sub>3</sub> Ca), que nos serían dispensados directamente a nosotros desde farmacia y que nos encargaríamos de repartir según necesidades. Antes de llegar a la conclusión de usar preparados en forma de polvos se probó en forma de comprimidos. Una vez recibidas las dosis necesarias y asegurada la continuidad del tratamiento con el farmacéutico, pensamos que para hacer un riguroso control de su cumplimiento, las dosis exactas de (CO<sub>3</sub> Mg) Y (CO<sub>3</sub> Ca), se repartirían semanalmente a cada enfermo. Teniendo especial cuidado en cualquier cambio en el tratamiento y distinguiendo muy bien un preparado de otro, cuando se tomaban los dos conjuntamente.
- b) Consejo dietético: Al iniciar el estudio en todos nuestros pacientes, aunque no estuvieran incluidos en el trabajo, se comenzó a hacer una campaña de consejos dietéticos para disminuir el aporte de fósforo de la dieta, explicándoles los alimentos que tienen mayor proporción de esta substancia y el beneficio a su salud, si la podían rebajar al máximo de su dieta.
- c) Cambios en la solución de diálisis: Enfermería tuvo especial cuidado en el cambio de concentrados, todos los pacientes se dializaban antes de la experiencia con un concentrado de bicarbonato que constaba con 1 mEq/l de magnesio y durante la experiencia pasaron a dializarse con una solución de diálisis con tampón de bicarbonato sin magnesio (7,8,9).

El tratamiento se ha desarrollado en tres fases de 6 meses de duración cada una

1.1 fase: Recibieron únicamente (CO<sub>3</sub> Mg) a una dosis inicial de 3 gr/d.

2 a fase: Se administró (CO<sub>3</sub> Mg) e (OH)<sub>3</sub> Al a dosis iniciales de 2,15133 gr/d y 1,36+0,3 gr/d respectivamente.

3.ª fase: Se sustituyó la administración de (OH)<sub>3</sub> Al por (CO<sub>3</sub> Ca) a dosis de 2 gr/d.

A lo largo de todo el estudio, la administración de (CO, Mg) fue aumentada en dosis de 500 mg/d para conseguir niveles séricos de fósforo inferiores a 6 mg/dl. La administración de (OH)<sub>3</sub> Al sólo fue aumentada cuando la magnesemia fue superior a 3 mg/dl. La administración de (CO<sub>3</sub> Ca) no fue modificada en la 3 a fase.

El aporte oral del calcitriol prescrito antes de iniciar el estudio a 22 pacientes a dosis de 0,2 -E 0,13 µg/día se mantuvo durante el mismo, y sólo se suspendió si el calcio era superior a 11,5 mg/dl.

Los controles biológicos incluyeron la determinación en plasma de fósforo, magnesio, calcio, fosfatasas alcalinas y potasio cada 15 días en la 1.ª fase, y cada mes en la 2ª y 3.ª. El aluminio medido por espectrofotometría de absorción atómica con tubo de grafito y la parathormona (PTH) intacta medida por inmunoradiometría con radioactivos comerciales fueron determinadas cada tres meses. El aclaramiento plasmático de fósforo y magnesio a los 60 min de HD medidos con ultrafiltración 0 y velocidad de 250 ml/min fue determinado antes de iniciar el estudio y al final de la 1.1 fase.

El análisis de los resultados fue hecho mediante el test de la t de Student para datos apareados.

### RESULTADOS

En los pacientes que siguieron toda la experiencia la foforemia mantuvo niveles medios por debajo de 6 mg/dl, el nivel plasmático medio de magnesio fue normal y el nivel de aluminio descendió significativamente en relación a los niveles iniciales. Los niveles de calcio y de PTH intacta aumentaron a lo largo del tratamiento (cuadro I).

La fase: Dosis inicial de (CO, Mg) de 3 gr/d se incrementó hasta 4 + 0,7 gr/d para conseguir losforemias inferiores o iguales a 6 mg/dl.

1 paciente no logró controlar la foforemia.

9 pacientes (37,5 %) presentaron diarreas.

1 paciente (4,2 %) nivel plasmático de magnesio superior a 4,5 mg/dl.

6 pacientes (25 %) excluidos de diálisis abandonaron el tratamiento.

2 a fase: El (CO, Mg) dado una dosis inicial de 2,6 ± 33 gr/d fue aumentando hasta 3,35 ± 15 gr/d. El (OH)<sub>3</sub> Al dado inicialmente a una dosis media de 1,36 gr/d, fue aumentando en 3 de los 11 pacientes, que completaron la fase con un incremento de 1,23-E0,3 gr/d.

3 a fase: El (CO, Mg) dado a una dosis inicial de 3,27:0,87 gr/d fue disminuido hasta 3,06-E0,73 gr/d y el CO3 Ca fue administrado a una dosis de 2 gr/d en los 8 pacientes que siguieron la experiencia, 3 pacientes abandonaron el estudio en la 3. a fase por motivos no relacionados con el tratamiento.

El aporte de calcitriol fue mantenido en la 1 a fase a la misma dosis previa al tratamiento, fue incrementado en la 2.1 fase y debió disminuirse por hipercalcemias ocasionales e incluso suprimirse en 4 de los 8 pacientes en la 3a fase.

## DISCUSION

La hiperfosforemia en diálisis ha sido controlada eficazmente con fármacos orales captadores de fósforo que contienen magnesio pero esto se ve frenado ya que la posible hipermagnesemia, puede desencadenar lesiones óseas severas (10) atribuibles a un efecto inhibitor del exceso de magnesio óseo sobre la mineralización (11,12). Sin embargo esta complicación ha sido satisfactoriamente resuelta cuando el magnesio de la solución de diálisis ha sido disminuido (13) o eliminado como en nuestra experiencia (7,8,9).

La intolerancia digestiva es el efecto indeseable más frecuente del tratamiento quelante del fósforo con compuestos magnesiosos. El hidróxido (9,13), el trisilicato (14) y el carbonato (7,8) de magnesio administrados por vía oral parecen ejercer un efecto coleccionético directo sobre la mucosa duodenal (15). Las diarreas presentes en el 37,5 % de nuestros pacientes limitaron la administración de (CO3 Mg) como único fármaco captador de fósforo, obligándonos durante la 1 a fase del estudio a confeccionar una dieta astringente o semi-astringente lo más variada posible. Este problema no se presentó en la 2 a y 3.1 fase del tratamiento.

## CONCLUSIONES

- El (CO3 Mg) es un buen captador de fósforo, pero tiene un índice alto de intolerancia digestiva.
- La administración simultánea de un compuesto magnesioso y (HO), Al consigue un buen control de la fosforemia y una mayor tolerancia del tratamiento, pero no evita la exposición intestinal al aluminio, aunque a dosis muchas más bajas.

Con la incorporación de (CO3 Ca) al tratamiento con (CO, Mg) se observa un incremento significativo de la calcemia respecto al nivel inicial, lo que obligó a disminuir e incluso suspender el aporte de calcitriol en la mitad de los pacientes, con lo que se explicaría la gran elevación de la PTH plasmática detectada en esta fase.

El descenso significativo de la aluminemia observado a lo largo del tratamiento pudiera contribuir también al hiperparatiroidismo biológico,

En cuanto a controlar las posibles variantes que pudieron incidir en este estudio pudimos comprobar que:

- La homogeneidad en los preparados orales y su reparto exacto es muy importante, pero no todos los pacientes son totalmente disciplinados con su tratamiento.
- El consejo dietético, a pacientes con hábitos alimentarios establecidos, y dieta autocontrolada según, su criterio, exige de enfermería explicaciones reiteradas, que no siempre dan, con el resultado deseado.
- Los cambios en la solución de diálisis fue escrupulosamente seguido sin ningún incidente, ya que dependía totalmente del personal del centro.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bricker N.S., Fine L. G., The renal response to progressive nephron loss. En *The Kidney*. Ed Saunders Co 1056-1096, Pihiladelpinia 1981.
- 2) Kaeney W. E., Hegg A. P., Alfrey A. C., gastrointestinal absorption of aluminum from aluminium-containing antacids. *N Engl J Med* 296: 1389-1390, 1977.
- 3) Alfrey A. C., Legendre G. R., Kaehny W. D.: The dialysis encephalopathy syndrome, *N Engl J Med* 294: 184-188, 1976.
- 4) Llach F, Felsenfeld A. S., Coleman M. D., Keveney J. J., Pederson J. A., Mediocock T R.: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 29 (suppl 18): 74-79, 1986.
- 5) Kaiser L., Schwartz K.: Aluminium-induced anemia. *Am J Kidney Dis* 6: 348-352, 1985.
- 6) Arrizabalaga P., Carrera M., Pocino M., Garcia M., Pons J., Revert L.: Respuesta a la deferoxamina de la anemia severa no ferropénica en pacientes dializados, *Nefrología* 6 (supl): 178 (resumen), 1986.
- 7) O'Donovan R., Monitz C., Baldwin D., Brewster J., Hammer M., Rogerson M., Parsons V.: Control of hyperphosphataemia by oral magnesium carbonate on zero magnesium dialysate without aluminium binders. *Proc EIDTA* 22: 1229-1232, 1985.
- 8) O'Donovan R., Baldwin D., Hammer M., Monyz C., Parsons V.: Substitution of aluminium salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphataemia. *Lancet* 1: 880-882, 1986.
- 9) Oe P. L., Lips P., Van der Meulen J., De Vries R M., Van Bronswijk H., Donker A. J.: Long-term use of magnesium hydroxide as a phosphate binder in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 28: 180-185, 1987.
- 10) Brunner F P., Thiel G.: The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance haemodialysis. *Nephron* 32: 266, 1982.
- 11) Burnell J. M., Teubner E., Wergedal J. E., Sherrard D. J.: Bone crystal maturation in renal osteodystrophy in humans. *J. Clin Invest* 53: 52-58, 1974.
- 12) Alfrey A. C., Solomons C. C.: Bone pyrophosphate in uremia and its association with extraosseous calcification. *J. Clin Invest* 57: 700-705, 1976.
- 13) Morinieri Ph, Vinatier I., Westeel P F, Cohemsolal M., Belbrick S., Abdulmassih Z., Hocine C. H., Marie A., Leflon P, Roche D., Fournier A.: Magnesium hydroxide as a complementary aluminium-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralisation *Nephron Dial Transplant* 3: 651-656, 1988.
- 14) Mactier R. A., Leung A., Henderson J., Dobbie J.: Control of hyperphosphataemia in dialysis patients: comparison of aluminium hydroxide, calcium carbonate, and magnesium trisilicate. *Dialysis and Transplant* 16: 599-601, 1987.
- 15) De Pablo F, Taberner J. M.: Fisiopatología del magnesio. *Med Clin* 69: 163-171, 1977.

CUADRO 1

	PREVIO	1ª FASE	2ª FASE	3ª FASE
FOSFOREMIA	6,5±2,8 mg/dl	6,4±1,8 mg/dl	5,7±1,3 mg/dl	4,7±1,06 mg/dl*
ALUMINEMIA	79,5±53,2 µg/l	53,5±33,4 µg/l**	56,2±27,8 µg/l*	54,2±24,8 µg/l**
POTASIO	4,6±0,4 mEq/l	5,3±0,9 mEq/l	5,3±0,6 mEq/l	5,15±0,74 mEq/l
CALCEMIA	9,6±0,3 mg/dl	9±1,1 mg/dl	9,6±0,8 mg/dl	10,5±0,9 mg/dl
PTH INTACTA	86,5±111 pg/ml	113,5±140,7 pg/ml	135,8±120,5 pg/ml	172,33±264,31 pg/ml
ACLARAMIENTO FOSFORO	122,3±16,7 ml/min.	106±40,7 ml/min.		
ACLARAMIENTO Mg	22,8±17,6 ml/min.	112±23,2 ml/min.***		
MAGNESIO	2,4±0,46 mg/dl	2,5±0,5 mg/dl	2,4±0,5 mg/dl	2,5±0,7 mg/dl
FOSFATASAS ALCALINAS	195±116 ui/l	218±103 ui/l	260,5±126 ui/l	185±44 ui/l

\* |<0.05

\*\* |<0.02

\*\*\* |<0.005