

Jornadas del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes Alteraciones electrolíticas y del metabolismo en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.
Parte 1.5

Conference of the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society Electrolyte and metabolism alterations in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease.
Part 1.5

Elbert, Alicia; Aranguren, María Florencia; Arinovich, Bárbara; Bensusan, Teresa; Dávila, Fabiana; De'Marziani, Guillermo; Dieuzeide, Guillermo; Lueje, Natalia; Medek, Gabriela; Menéndez, Estrella; Nader, Emilio; Obregon, Liliana Miriam; Soutelo, Jimena; Vázquez, Fabiana; Volta, Mariela; Castaño, Yanina

Alicia Elbert

Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

María Florencia Aranguren

Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Bárbara Arinovich

Consultorios Privados Cabildo y Céspedes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Teresa Bensusan

Centro Médico Cepem, Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Fabiana Dávila

Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina

Guillermo De'Marziani

Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina

Guillermo Dieuzeide

Universidad de Buenos Aires (UBA), Hospital Nuestra Señora del Carmen, Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Natalia Lueje

Resumen: En el paciente con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC), las alteraciones electrolíticas y metabólicas constituyen un verdadero desafío. En noviembre de 2021, el Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes realizó una jornada científica con el objetivo de actualizar las alteraciones hidroelectrolíticas y del metabolismo óseo mineral, y las consideraciones dietarias en ERC y DM.

Palabras clave: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, alteraciones electrolíticas, metabolismo óseo mineral, dieta.

Abstract: In patients with diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD), electrolyte and metabolic alterations constitute a real challenge. In November 2021, the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society held a scientific conference with the aim of updating hydroelectrolytic and mineral bone metabolism disorders, and dietary considerations in CKD and DM.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, electrolyte disturbances, mineral bone metabolism, diet.

Hospital Antonio Cetrángolo, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Gabriela Medek

Novo Nordisk, Vicente López, Buenos Aires.
Consultorio de Diabetes Sanatorio Finochietto,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Estrella Menéndez

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas
“Norberto Quirno” (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Emilio Nader

Práctica privada, Argentina

Liliana Miriam Obregon

Centro Único Coordinador de Ablación e Implante de la Provincia de Buenos Aires (CUCAIBA-CRAISur-HIGA), Hospital General San Martín de La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Jimena Soutelo

Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fabiana Vázquez

Hospital Británico, sede Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Mariela Volta

Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Yanina Castaño

casyanina@hotmail.com

Centro de Diálisis CETRO (Centro de Estudios y Tratamiento Renal Olavarría), Provincia de Buenos Aires, Argentina

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina

ISSN: 0325-5247

ISSN-e: 2346-9420

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 56, núm. 2, 2022

editor@revistasad.com

Recepción: 31 Marzo 2022

Aprobación: 30 Mayo 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513653009/>

La Revista de la SAD está licenciada bajo Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

INTRODUCCIÓN

El escenario de una persona con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC) presenta un verdadero desafío en relación a los objetivos metabólicos y reno-cardiovasculares que actualmente se plantean en la práctica clínica. Asimismo, deben considerarse los trastornos hidroelectrolíticos, del estado ácido base y metabólicos, muy frecuentes y varias veces subdiagnosticados, además de las consideraciones dietéticas especiales en estas poblaciones de pacientes.

En esta primera parte se desarrollan los trastornos electrolíticos en la ERC y la DM.

FÓSFORO (P)

El fósforo (P) es un elemento biológico esencial; el contenido corporal total es de 700 g distribuido preponderantemente como anión PO_4 , el 85% en forma de cristales de fosfato de calcio (hidroxiapatita) en tejido óseo y dientes. El 14% se encuentra a nivel intracelular, y se distribuye en los fosfolípidos, la producción y el almacenamiento químico de energía. Participa en el mantenimiento de la información genética con nucleótidos de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), enzimas, hormonas y moléculas de señalización intracelular; el 1% restante se encuentra en el compartimiento extracelular¹. Los niveles plasmáticos mensurables de Pi (fosfato inorgánico) considerados en el rango fisiológico son de 2,5 mg/dl-4,5 mg/dl y el balance metabólico de Pi se regula principalmente por el mantenimiento del contenido total (*pool*) en huesos y tejidos a través del intercambio vía tracto intestinal, formación y resorción ósea, así como reabsorción y excreción renal. No obstante, estos valores se modifican en función de parámetros como la edad (mayor en niños que en adultos), hormonas, momento del día (más bajo cerca de mediodía) y estación del año, alimentación u otras condiciones fisiológicas como el pH².

La regulación de la homeostasis del P depende clásicamente de la acción de tres hormonas: PTH, 1,25 vitamina D o calcitriol (1-25 vitD) y calcitonina (CT), que actúan predominantemente en el intestino, hueso y riñón, además de las fosfatoninas, entre las que destacan el complejo FGF-23/a. Klotho, entre otras. El transporte a nivel celular se realiza con cotransportadores Na/Pi tipo 1, 2 (los más importantes 2a, 2b, 2c) y 3³. A nivel intestinal, el 65% del P de la dieta se absorbe principalmente en el yeyuno por transportadores activos transcelulares (NaPi tipo 2b, PiT1, PiT 2) o mecanismos paracelulares con transportadores sodio-protón (NHE3). A nivel renal, el P no ligado se filtra libremente; aproximadamente el 80% se reabsorbe por transportadores Na/Pi (60% en TCP), 10 a 20% túbulos rectos proximales, $\leq 10\%$ por TCD y el 5-20% se excretará. La actividad de estos transportadores está influenciada por PTH, FGF-23, fosfatemia⁴, insulina (reduce el P plasmático), hormona de crecimiento (disminuye la excreción de P), factor de crecimiento insulino-símil-1 (IGF-1) y hormona tiroidea, entre otros.

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia se conoce como la concentración sérica $< 2,5$ mg/dl. Entre 2-2,5 mg/dl se define como hipofosfatemia *leve* (no infrecuente en hospitalizados y habitualmente sin signos ni síntomas), *moderada* entre 1-2 mg/dl y *severa* en < 1 mg/dl⁵. Es importante considerar que la hipofosfatemia no necesariamente hace referencia a la depleción de P, pudiendo presentarse con niveles corporales totales bajos, normales o altos; en los últimos dos por el movimiento desde el espacio extracelular al intracelular.

La incidencia es del 0,2-2,2%, y en hospitalizados hasta 30-50%, con incremento de la mortalidad⁶.

ETIOLOGÍA

Las causas adquiridas son las más frecuentes⁷(Cuadro)⁸⁻¹⁰, pero también puede haber causas hereditarias que exceden el objetivo de este apartado¹⁰. La hipofosfatemia crónica puede producirse por el uso de antiácidos que contengan aluminio o magnesio, deficiencia de vitamina D, ya sea por malabsorción intestinal o falta de exposición solar en el contexto de ER, así como en el postrasplante renal por hiperparatiroidismo secundario persistente o el uso de esteroides¹¹.

| |
|--|
| Disminución de la absorción intestinal |
| <ul style="list-style-type: none"> • Quelantes de fósforo - Sevelamer - Antiácidos con magnesio/aluminio • Deficiencia/resistencia a la vitamina D • Malabsorción intestinal • Restricción ingesta (anorexia, malnutrición) |
| Distribución interna (causa más frecuente) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de realimentación • Ceoacidosis • Alcalosis respiratoria (sepsis, ansiedad, ARM, abstinencia de alcohol) • Drogas y hormonas (insulina, glucagón, noradrenalina, dopamina, antagonistasβ2, corticoides) • Síndrome del hueso hambriento/proliferación celular (linfomas, leucemias) |
| Excreción urinaria aumentada |
| <ul style="list-style-type: none"> • PTH dependiente - Hiperparatiroidismo primario y secundario • Baja ingesta de calcio • Bifosfonatos/denosumab • Hipercaliuria • Trasplante • PTHrp • FGF-23 dependiente - TIO. - Trasplante renal |
| Alteración del transporte renal |
| <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos • Glucocorticoides • Tubulopatías • Cisplatino, ifosfamida, adefovir, cidofovir, aminoglucósidos, valproato |

Adaptado de Koumakis et al.⁵.

ARM: asistencia respiratoria mecánica; PTH: paratohormona; PTHrp: paratohormona relacionada a la proteína; TIO: tumor inducible osteomalacia; FGF23: fibroblast growth factor-23.

Cuadro: Causas de la hipofosfatemia.

CUADRO Causas de la hipofosfatemia.

ARM: asistencia respiratoria mecánica; PTH; paratohormona; PTHrp; paratohormona relacionada a la proteína; TIO; tumor inducible osteomalacia; FGF-23; fibroblast growth factor-23.

DIAGNÓSTICO

La sintomatología relacionada a hipofosfatemia dependerá de la severidad y del tiempo de evolución, con alteraciones cardiopulmonares, del sistema nervioso central y hematológico⁹. Se debe evaluar el contexto clínico, los síntomas y antecedentes personales y familiares antes de realizar el algoritmo diagnóstico de hipofosfatemia. La siguiente instancia es realizar una segunda determinación confirmatoria de fosfatemia, junto con el dosaje de calcemia (Ca²⁺), albuminemia, creatinina plasmática, 25(OH) Vit D, PTHi, calciuria de 24 h y relación calciuria/creatininuria en muestra aislada de la mañana. Se recomienda suplementar vitamina D si está disminuida y ante la persistencia de hipofosfatemia, identificar causas crónicas: determinación de la excreción fraccional de P (EFP) en orina aislada, la excreción de P (EP) de 24 h o la reabsorción tubular de P (RTP) para definir causas extrarrenales como gastrointestinales (EFP <5%, EP 24 h <100 mg/24 h) o renales (EFP >20%, EP 24 h >100 mg/24 h) y continuar con el algoritmo correspondiente.

TRATAMIENTO

La hipofosfatemia leve secundaria a redistribución es transitoria y no requiere tratamiento. Si el P se encuentra entre 1-2 mg/dl en adultos, además de tratar la causa, deberían darse suplementos orales (1 mmol = 2mEq = 31 mg). La leche es una buena fuente de P que contiene 1 g (33 mmol) por litro. La dosis inicial de P oral debe ser 2 a 3 g/día (fosfato sódico o potásico) cada 6-8 h. En la población con ERC debe disminuirse el aporte. La vía endovenosa debe utilizarse en hipofosfatemia grave o si no es posible la vía oral; la dosis es empírica y es importante administrarla con precaución, sin asociarla con Ca, en forma de fosfato monosódico o monopotásico a dosis de 2,5-5 mg/kg de peso según la severidad. Administrar diluido en 500 ml de solución salina 0,45% durante 6 h, repitiendo si es necesario (10 mg/kg en 12 h en casos extremos). Se debe suspender la infusión cuando el P sérico es > 1,5 mg/dl y rotar a vía oral. Es necesario monitorizar el P plasmático para evitar la hiperfosfatemia que puede causar hipocalcemia, calcificación de tejidos, insuficiencia renal, hipotensión y muerte. En los procesos asociados a pérdidas urinarias de P se puede implementar dipiridamol 75 mg c/6 h, que incrementaría la reabsorción renal de P¹⁰⁻¹².

HIPERFOSFATEMIA

Se define con niveles de P sérico >4,5 mg/dl y se considera severa con >6,5 mg/dl.

En algunas series se reporta una incidencia de hasta un 12% en sujetos sin ERC avanzada e injuria renal aguda (IRA)¹³. Se asocia con aumento de mortalidad del 18% por cada 1 mg/dl de elevación de P¹⁴ y enfermedad cardiovascular (ECV), calcificaciones vasculares y enfermedad del metabolismo óseo y mineral en ERC. Se incrementa la prevalencia con la progresión de la ERC: más del 23% en estadios E4-5 y 50-74% en E5¹⁵.

ETIOLOGÍA

Las causas adquiridas son las más frecuentes; puede haber causas hereditarias que exceden el objetivo de este trabajo (Tabla). Debe contemplarse la condición de pseudohiperfosfatemia debido a interferencias relacionadas con el método de laboratorio, como uso de heparina, hemólisis, hiperbilirrubinemia, disproteinemias y permanencias prolongadas de la muestra de sangre sin procesar (4-6 h)¹⁶.

La causa más frecuente de hiperfosfatemia aguda es la IRA con requerimiento de hemodiálisis (series con 59-67,5% de los casos¹⁷) en crisis hemolíticas, rabdomiólisis, síndrome de lisis tumoral, estados de acidosis (cetoacidosis, acidosis láctica) o sobrecarga con soluciones con alto contenido de fosfatos en la población con ERC (durante la preparación para estudios del tubo digestivo).

La hiperfosfatemia crónica es predominante en la ERC debido a la modificación de los mecanismos compensadores a lo largo de la progresión de los diferentes estadios¹⁸.

TABLA
Causas de la hiperfosfatemia.

| Hiperfosfatemia adquirida | Hiperfosfatemia genética |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Distribución interna - Síndrome de lisis tumoral - Rabdomiólisis - Acidosis - Anemia hemolítica - Sepsis - Hepatitis fulminante/hiertemia severa • Disminución de la excreción urinaria - ERC/IRA - Hipoparatiroidismo. - Acromegalia - Calcinosis tumoral • Sobrecarga oral de fosfatos - Laxantes - Suplemento parenteral - Intoxicación con vitamina D | <ul style="list-style-type: none"> • Calcinosis hiperfosfatémica familiar o tumoral • Hipoparatiroidismo • Pseudohipoparatiroidismo |

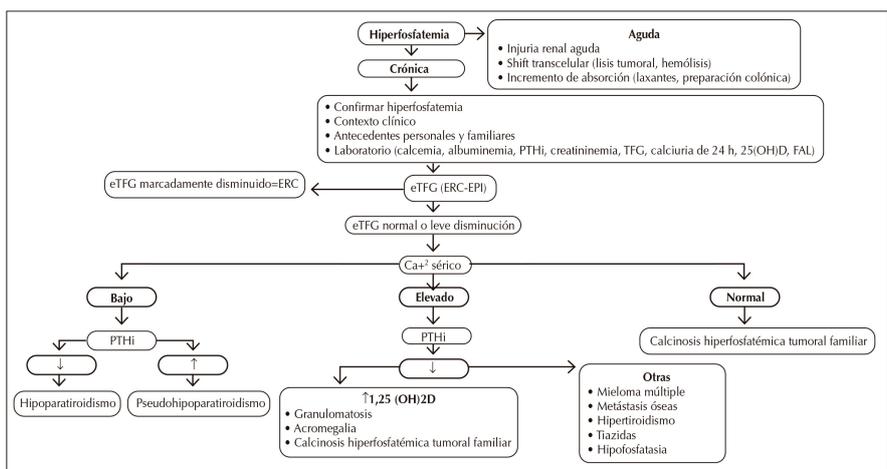
Adaptada de Koumakis et al.⁵.
ERC: enfermedad renal crónica; IRA: injuria renal aguda.

Tabla: Causas de la hiperfosfatemia.

ERC: enfermedad renal crónica. IRA: injuria renal aguda.

DIAGNÓSTICO

Evaluar el contexto clínico del paciente para de las mismas, realizar nueva determinación para interpretar la causa de la hiperfosfatemia aguda descartar pseudohiperfosfatemia y continuar con como IRA, acidosis, entre otras y, en ausencia el algoritmo diagnóstico (Figura).



Adaptada de Koumakis et al.⁵.
 25 HOD: vitamina D; TFG: tasa de filtrado glomerular; PTHi: paratohormona intacta; FAL: fosfatasa alcalina; Ca+2: calcio;
 ERC: enfermedad renal crónica; FGF-23: fibroblast growth factor-23.

Figura: Algoritmo diagnóstico de la hiperfosfatemia.

FIGURA

Algoritmo diagnóstico de la hiperfosfatemia.

25 HOD: vitamina D; TFG: tasa de filtrado glomerular; PTHi; paratohormona intacta, FAL; fosfatasa alcatina; Ca + 2; calcio; ERC: enfermedad renal crónica; FGF-23; fibroblast growth factor-23.

TRATAMIENTO

El enfoque difiere si se trata de una hiperfosfatemia aguda o crónica. Si la función renal se encuentra conservada, la infusión de solución salina es una medida a considerar en causas agudas.

El tratamiento de la hiperfosfatemia crónica es de suma importancia en la población con ERC. La estrategia de tratamiento deberá considerar un factor modificable, como la ingesta de K+ (que impacta en la homeostasis del mismo), y los quelantes de P.

Inicialmente se utilizaron quelantes basados en Ca (carbonato o acetato) y posteriormente no cálcicos (sevelamer, carbonato de lantano y sales de hierro). Considerar la elección según el contexto clínico, los costos y los eventos adversos. La restricción dietaria ha sido cuestionada dado que la disminución del aporte de P puede incrementar significativamente la eficacia de su absorción intestinal. Nuevas líneas de investigación encuentran el beneficio de inhibir el transporte paracelular y los intercambiadores de sodio (NHE3) intestinales con nuevos agentes como tenapanor¹⁹. El uso de calcimiméticos (cinacalcet o etelcalcetida) en el contexto de hiperparatiroidismo e hiperfosfatemia, así como la optimización del tratamiento dialítico, son herramientas disponibles en el grupo de pacientes con ERC E5. Debe considerarse que los fármacos utilizados para el tratamiento farmacológico de la DM pueden desempeñar un papel fundamental en la regulación de los niveles de P. Se ha demostrado que el uso de iSGLT-2 puede incrementar los niveles séricos de P (11% comparado con placebo²⁰) a través de su reabsorción a nivel del túbulo proximal, aumentar FGF-23 y PTH séricos, y disminuir 1,25 (OH)2 D3 sérica, lo que podría modificar la homeostasis del metabolismo fosfocálcico, sin embargo ninguna de estas situaciones ha demostrado significancia clínica hasta la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sourkes TL. An element of thought: phosphorus and mental philosophy in the nineteenth century. J Hist Neurosci 1998;7(2):108-124.

2. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007;69:341-59.
3. Levi M, Gratton E, Forster IC, Hernando N, Wagner CA, Biber J, Sorribas V, Murer H. Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(8):482-500.
4. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1987;80(4):1147-1154.
5. Koumakis E, Cormier C, Roux C, Briot K. The causes of hypo and hyperphosphatemia in humans. *Calcif Tissue Int* 2021;108(1):41-73.
6. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, Boaz M, Weinstein J. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci Winter* 2006;36(1):67-72.
7. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM* 2010;103(7):449-59.
8. Brown GR, Greenwood JK. Drug and nutrition-induced hypophosphatemia: mechanisms and relevance in the critically ill. *Ann Pharmacother* 1994;28(5):626-32.
9. Lim C, Tan HK, Kaushik M. Hypophosphatemia in critically ill patients with acute kidney injury treated with hemodialysis is associated with adverse events. *Clin Kidney J* 2017;10(3):341-347.
10. Ifie E, Oyibo SO, Joshi H, Akintade O. Symptomatic hypophosphatemia after intravenous iron therapy: an underrated adverse reaction. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019;(1):19-0065.
11. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998;352(9125):391-6.
12. Prié D, Blanchet FB, Essig M, Jourdain JP, Friedlander G. Dipyridamole decreases renal phosphate leak and augments serum phosphorus in patients with low renal phosphate threshold. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(7):1264.
13. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, Sakhuja A, Erickson SB. Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Nephrol* 2018 Apr;31(2):241-247.
14. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1119-1127.
15. Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2013 Feb;61(2):330-6.
16. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* 2014;51(6):631-56.
17. Jung SY, Kim H, Park S, Jhee JH, Yun HR, Kim H, Kee YK, et al. Electrolyte and mineral disturbances in septic acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(36):e4542.
18. Kuro-o M. Phosphate and klotho. *Kidney Int* 2011;79121:S20-S23.
19. Fouque D, Vervloet M, Ketteler M. Targeting gastrointestinal transport proteins to control hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Drugs* 2018;78(12):1171-1186.
20. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJL, et al. Effects of dapagliflozin on circulating markers of phosphate homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 Jan 7;14(1):66-73.