



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"**

TITULO

**DOSIS DE DIURÉTICO DE ASA COMO FACTOR DE RIESGO PARA
ELEVACIÓN DE FÓSFORO SÉRICO EN ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA ESTADIO 3B Y 4 DE KDIGO**

**TESIS QUE PRESENTA
DRA. PAOLA IRENE MEDINA MUÑOZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGIA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. FABIOLA PAZOS PÉREZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

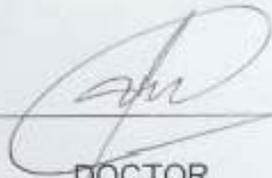
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

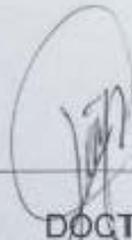
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR
PEDRO TRINIDAD RAMOS
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
FABIOLA PAZOS PÉREZ
ASESORA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **30/05/2016**

LIC. FABIOLA PAZOS PEREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

DOSIS DE DIURETICO DE ASA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ELEVACION DE FOSFORO SERICO EN ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 3B Y 4 DE KDIGO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-82

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida.

A mis padres a quienes les debo lo que soy y lo que puedo llegar a ser, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mí y en mis expectativas, gracias por cada consejo y cada una de sus palabras que guiaron mi camino. A mis hermanas y hermano por su apoyo y motivación que me brindaron en este tiempo, a todos ellos por entender que aunque la distancia física se ha convertido en una constante en nuestras vidas siempre los tengo presentes.

A mis profesores por su orientación, su manera de trabajar, su persistencia, paciencia y motivación que han sido fundamentales en mi formación durante la residencia.

A mi Jefe de servicio Dr. Trinidad y mi siempre querida asesora Dra. Pazos por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico y haberme tenido paciencia para guiarme durante el desarrollo de la tesis.

A mis compañeros de residencia, a quienes considero más que compañeros, amigos eternos, por la oportunidad de vivir esta aventura en común, compartiendo conocimientos, alegrías y tristezas.

A todos mis pacientes por su paciencia y comportarse como un libro abierto para la adquisición de conocimientos.

“El éxito comienza con la voluntad, piensa en grande y tus hechos crecerán,
piensa que puedes y podrás, porque tarde o temprano,
el hombre que gana es aquel que cree poder hacerlo”

INDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. ANTECEDENTES.....	9
IV. JUSTIFICACION.....	37
V. HIPOTESIS.....	39
VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
VII. OBJETIVOS.....	39
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS	40
IX. RESULTADOS	47
X. DISCUSIÓN	51
XI. CONCLUSIONES	55
XII. BIBLIOGRAFÍA	56
XIII. ANEXOS	61

I. RESUMEN

DOSIS DE DIURÉTICO DE ASA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ELEVACIÓN DE FÓSFORO SÉRICO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 3B Y 4 DE KDIGO

Introducción: Los diuréticos influyen en las alteraciones óseo-minerales relacionadas con la Enfermedad Renal Crónica (ERC) debido a la hipercalciuria, pero su efecto sobre los niveles séricos de fósforo aun no es consistente. Pocos estudios han demostrado el incremento de los niveles séricos de fósforo en pacientes tratados de manera crónica con diuréticos de asa, y ha sido atribuido a su efecto indirecto en la disminución en la excreción de fósforo atribuida a la alcalosis metabólica secundaria. Sin embargo en dichos estudios no se analizó si la dosis y el tiempo de tratamiento con diurético de asa influyen en la elevación de fósforo. Por lo que nuestro objetivo fue determinar si la elevación del fósforo sérico depende de la dosis y el tiempo de tratamiento con el diurético de asa.

Métodos: Estudio de cohorte que incluyó 10 pacientes con ERC estadios 3B (n=4) y 4 (n=6) de KDIGO, clasificados mediante fórmula CKD-EPI. Se excluyeron pacientes tratados con quelantes de fosforo, inmunosupresores, diabéticos descontrolados y con proteinuria nefrótica. Se dio seguimiento a los pacientes en la consulta eterna de nefrología a los 15 y a los 30 días después del inicio del tratamiento con el diurético de asa (furosemide), en cada consulta se les realizó cuestionario recordatorio de ingesta de 24 hrs, se les determinó en sangre fósforo y calcio séricos, estado ácido base y calcio iónico (Cai) y en orina fósforo urinario de 24 horas; la Hormona Paratiroidea (PTH) se midió al inicio y al final de estudio. Los resultados se expresaron en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil dependiendo del tipo de variable. Se realizó análisis de ANOVA para determinar la diferencia entre los niveles de fósforo sérico, calcio, Fracción Excretada de Fósforo (FEP), pH y bicarbonato, considerando como significativo un valor de $p \geq 0.05$. Se utilizó paquete estadístico SPSS 21.

Resultados: Se realizó un análisis de muestra por conveniencia, con un total de 10 pacientes, 8 fueron mujeres con un promedio de 41 años, 4 pacientes en estadio 3B y el resto en estadio 4. La dosis promedio de furosemide fue 56 mg en 24 hrs. La ingesta estimada de fósforo por recordatorio de 24 horas fue en promedio 1056 mg, 1007 mg y 986 mg en 24 hrs, al inicio, a los 15 y 30 días respectivamente, sin existir variaciones significativas ($p > 0.05$) entre las mediciones. Hubo incremento de los niveles de fósforo sérico medio a los 15 días de tratamiento (3.68 ± 0.37 mg/dl vs 4.02 ± 0.53 mg/dl, $p=0.017$) sin existir variaciones a los 30 días (3.89 ± 0.35 mg/dl, $p=0.162$). La FEP fue de $18.9\% \pm 10.13$, $18.6\% \pm 0.98$ y $19.4\% \pm 1.2$ al inicio, a los 15 y 30 días respectivamente, siendo significativo entre el valor inicial basal y la toma a los 15 y a los 30 días ($p=0.031$ y 0.031 respectivamente). Los niveles de bicarbonato sérico se incrementaron de manera significativa ($p < 0.05$). La PTH inicial fue de 119.3 ± 26.4 pg/ml y a los 30 días de 161.5 ± 86.7 pg/ml ($p < 0.001$).

En el modelo de regresión lineal, el incremento progresivo de los niveles de los niveles de bicarbonato sérico explica el 64% de la elevación de fósforo sérico ($p=0.063$, IC 95% -0.006-0.168).

Conclusiones: En el presente estudio se observó que la dosis de diuréticos de asa pudiese ser un factor de riesgo para la elevación de fósforo sérico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadio 3b y 4 de KDIGO, y que este efecto depende del tiempo de tratamiento.

DATOS DEL ALUMNO		DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO:		MEDINA	
APELLIDO MATERNO:		MUÑOZ	
NOMBRES:		PAOLA IRENE	
TELEFONO:		56 27 69 00 EXTENSION: 21755	
UNIVERSIDAD:		UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO	
FACULTAD:		MEDICINA	
CARRERA:		NEFROLOGIA	
N° DE CUENTA:		512711681	
DATOS DEL ASESOR		DATOS DEL ASESOR	
APELLIDO PATERNO:		PAZOS	
APELLIDO MATERNO:		PEREZ	
NOMBRE:		FABIOLA	
DATOS DE LA TESIS		DATOS DE LA TESIS	
TITULO:		DOSIS DE DIURETICO DE ASA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ELEVACION DE FOSFORO SERICO EN ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 3B Y 4 DE KDIGO	
PAGINAS:		74	
AÑO:		2017	
NUMERO DE REGISTRO:		R- 2016 – 3601- 82	

DOSIS DE DIURÉTICO DE ASA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ELEVACIÓN DE FÓSFORO SÉRICO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 3B Y 4 DE KDIGO

II. INTRODUCCIÓN

La epidemiología de la enfermedad renal crónica (ERC) ha experimentado un cambio significativo en los últimos veinte años. Inicialmente se encontraba restringida a patologías de incidencia relativamente baja, como las enfermedades glomerulares primarias, pero actualmente se relaciona más a enfermedades de alta prevalencia, como el envejecimiento, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.¹⁻⁶

Según United States Renal Data System (USRDS) Annual Data Report (ADR) 2015, hubo 117.162 casos nuevos de enfermedad renal crónica hasta fines del 2013, con una tasa de incidencia de 363 por millón/año, sin cambio frente al 2012.² La tasa de incidencia ajustada se elevó aún más en el periodo de 1890-1990, pero se estabilizó en la década del 2000 y ha disminuido ligeramente desde su pico en 2006. **(Figura 1).**³

La incidencia de ERC es 3 veces más frecuente para afroamericanos que para otras razas y 1.4 veces superior para los hispanos que para los no hispanos. La incidencia más alta se presenta en Puerto Rico (65%), México (51%), Venezuela (42%) y Colombia (35%).⁴

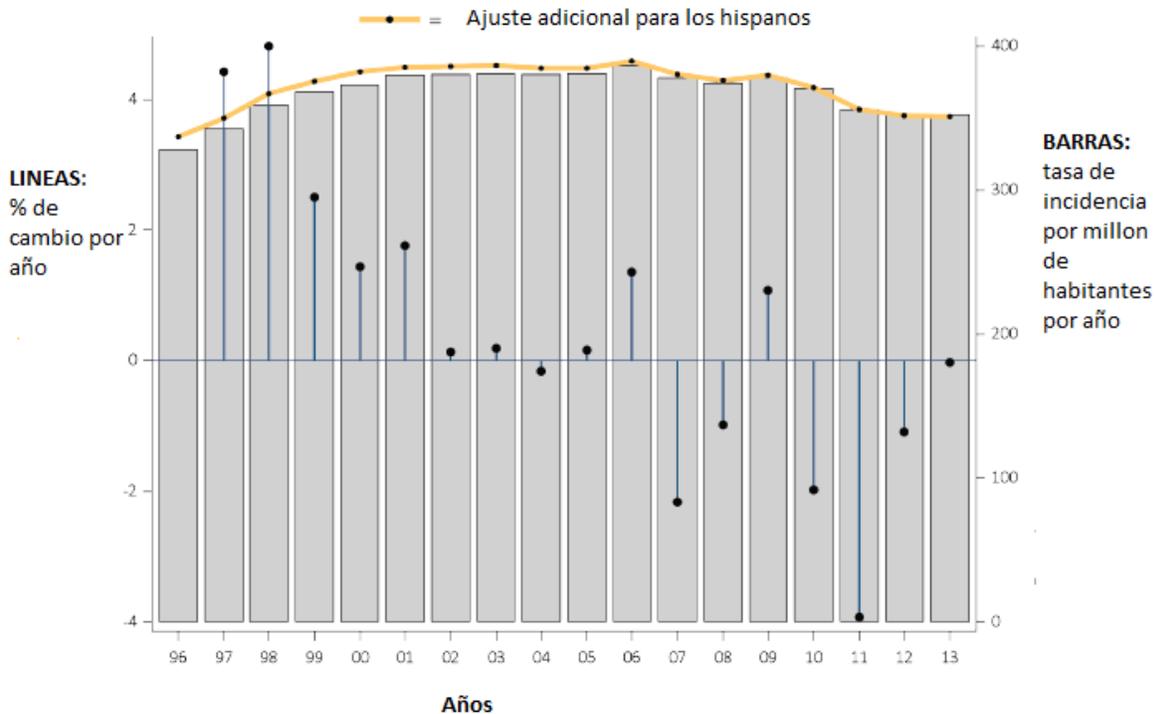


Figura 1. Tasa de incidencia (por millones / año) de ERC (barras), cambio anual (%) en la ajustada (líneas) en la población de Estados Unidos, 1996-2013, modificada del USRDS 2015

Según datos de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología y Hipertensión (SLANH) en América Latina un promedio de 613 pacientes por millón de habitantes tuvieron acceso en 2011 a alguna de las alternativas de tratamiento para la sustitución de la función renal: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal.⁴

Para el 2012 en México se estimó una incidencia de 421 casos por millón de habitantes. **(Figura 2).**³ Las principales causas de ERC a nivel mundial y en nuestro país son diabetes mellitus (48.5%), hipertensión arterial sistémica (19%), glomerulopatías crónicas (12.7%) y otras (19.8%).¹ En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, 9.17% de la población mexicana tiene diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, de este total 46.95% también son hipertensos y 4.47% tiene enfermedad cardiovascular; siendo el Distrito Federal la entidad federativa con más casos reportados (12.3%).¹⁻⁴

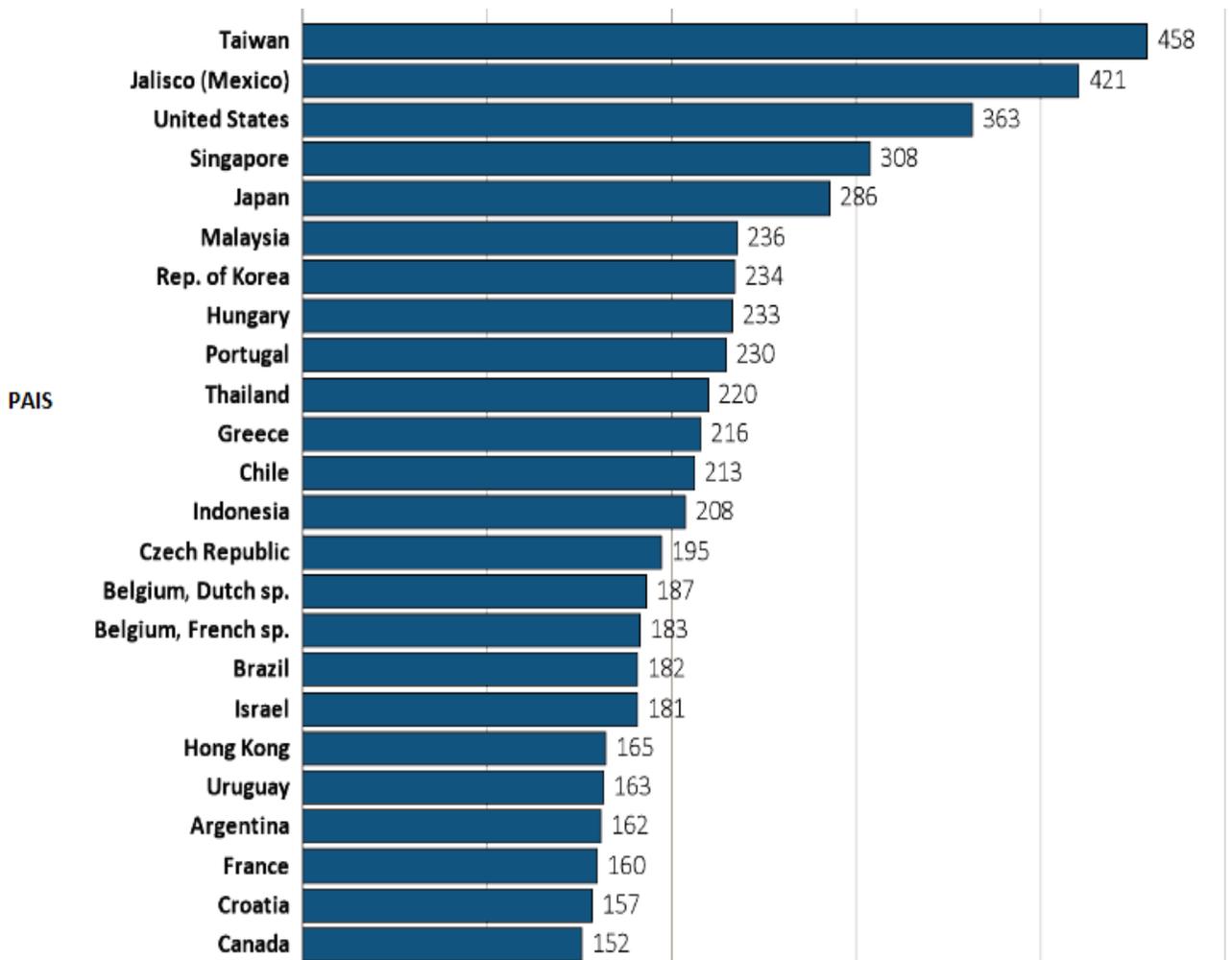


Figura 2. Tasa de incidencia de ERC por millón de habitantes. Modificada de la base de datos de USRDS

2015

La prevalencia de ERC aumento del 12 al 14 % hasta el 2004. El mayor incremento ocurrió en etapa 3 con un incremento del 4.5% al 6 %. **(Figura 3).**³

En Latino América según National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) en el 2007 había más de 47 000 000 pacientes con ERC, de estos en estadio 1: 19.081.977 pacientes, en Estadio 2: 14.588.763 pacientes, Estadio 3: 12.214.676 pacientes, Estadio 4 y 5: 996.832 pacientes.⁵

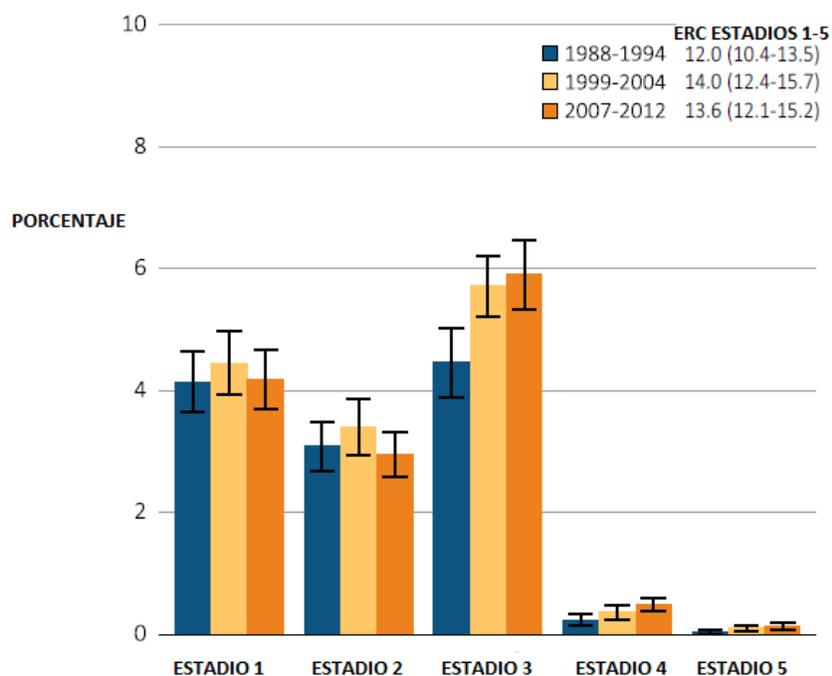


Figura 3: Prevalencia de ERC por estadios según NHANES 1988-2012 modificado URSD

En México, el Censo Nacional de Población en 2006 reportó a la nefritis como el octavo lugar de causa de defunción, mientras que la Organización Mundial de la Salud en el año 2001 la ubicó en el noveno lugar en Latinoamérica y en el mundo.¹

La insuficiencia renal crónica (IRC) se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general en el Instituto Mexicano del Seguro Social, ocupa la octava causa de defunción en el varón de edad productiva y la sexta en la mujer de 20 a 59 años.⁴

Se estima que más del 70% de los casos de ERC en la población mayor a 20 años tiene su origen en alguna enfermedad crónica no transmisible o en la coexistencia de dos o más de ellas.¹ Estimándose que el 12% de las personas con diabetes mellitus (DM) y el 7% de los pacientes con hipertensión arterial sistémica se complican con enfermedad renal crónica, y cuando ambas coexisten, la posibilidad de daño renal se potencia en más del

40%. Existen reportes que documentan que hasta un 45% de los pacientes con DM y un 27% de los pacientes con hipertensión arterial sistémica serán nefrópatas en algún momento de su vida. ⁴⁻⁶

En el 2013, la tasa de mortalidad ajustada es más alta para los pacientes con ERC con 117.9 casos/1000 habitantes que los que no la tienen (47.5 casos/1000 habitantes). Encontrándose distinción por géneros, encontrando mayor mortalidad en hombres (52.6/1000 habitantes) que en las mujeres (43.4/1000 habitantes). **(Figura 4).**³

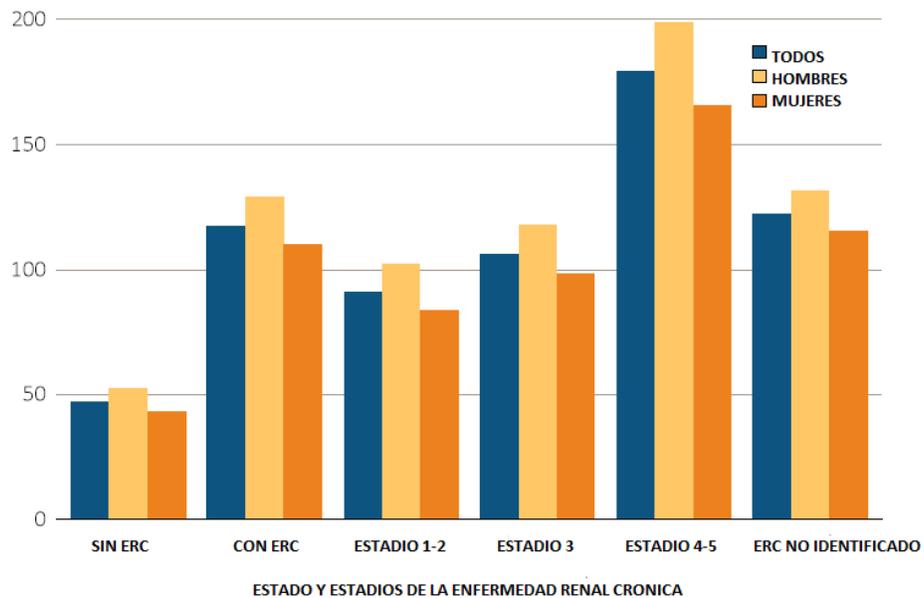


Figura 4. Tasa de mortalidad por todas las causas 2013. Medicare

El riesgo de muerte en los pacientes con nefropatía se presenta desde la etapa 2, es decir, cerca del 20% mueren por complicaciones asociadas a la ERC, el resto evolucionará a estadio 3 donde su riesgo de mortalidad se incrementa hasta el 24%. En el estadio 4 el riesgo de mortalidad por cualquier causa es del 46%. ⁴

Los factores de riesgo clásicos para ERC son: hipertensión arterial sistémica (33.7%), diabetes mellitus (4.2%), síndrome metabólico (22.6%), tabaquismo (42%), dislipidemia (35.4%), sobrepeso (37.8%), obesidad (22%) y sedentarismo (89.4%). La diabetes sigue siendo la principal causa de enfermedad renal terminal (30.3% de población incidente).⁷

Las complicaciones de la ERC asociadas a la disminución del filtrado glomerular se resumen en la **Tabla 1**.⁸

Tabla 1. Prevalencia de complicaciones en ERC según grados de filtrado Glomerular.⁸

COMPLICACION	FILTRADO GLOMERULAR ML/MIN/1.73M2				
	>90	60-89	45-59	31-44	<30
Hipertensión arterial sistémica	18.3	41	71.8	78.3	82.1 %
Anemia	4.0	4.7	12.3	22.7	51.5
Hiperparatiroidismo secundario	5.5	9.4	23	44	72.5
Hiperfosfatemia	7.2	7.4	9.2	9.3	23
Déficit de vitamina D	14.1	9.1	10.7	10.7	27.2
Acidosis metabólica	11.2	8.4	9.4	18.1	31.5
Hipoalbuminemia	1.0	1.3	2.8	9.0	7.5

Nefrología 2014;34(3):302-16.

III. ANTECEDENTES:

1. DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC según enfoque de las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de 2002, y las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) del 2012 se define como la presencia de alteraciones estructurales y/o funcionales (albuminuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, alteraciones estructurales histológicas, alteraciones estructurales en pruebas de imagen y trasplante renal) o reducción del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m² durante al menos tres meses. En la última revisión de estas guías se añadió el enunciado «con implicaciones para la salud», que refleja el concepto de que existen determinadas alteraciones renales estructurales o funcionales que no con lleven consecuencias pronósticas (por ejemplo, un quiste renal simple).⁸⁻⁹

2. ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

La evaluación del filtrado glomerular se lleva a cabo mediante la determinación de la creatinina sérica y una fórmula para determinar el filtrado glomerular.⁸⁻¹⁰

En el año 2009, el grupo Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) publicó una nueva ecuación elaborada a partir de una población con valores de Filtrado Glomerular (FG) más altos y métodos de creatinina estandarizados.¹⁰ Esta ecuación, conocida como CKD-EPI, es recomendada por las nuevas guías KDIGO 2012 dado que presenta una mejor exactitud que MDRD.⁹⁻¹⁰ La imprecisión en valores altos la hace todavía poco útil para clasificar la ERC en los estadios 1 y 2, identificar estados de hiperfiltración y monitorizar entonces la pérdida del FG.

Sin embargo, la mejora en la capacidad predictiva del FG, especialmente entre valores de 60 y 90 ml/min/1,73 m², así como de la predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal, determinan que CKD-EPI debería sustituir las fórmulas anteriores.

La estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica puede tener menos exactitud en determinadas circunstancias, en individuos que siguen dietas especiales (vegetariana estricta o hiperproteica), con alteraciones importantes en la masa muscular (amputación, enfermedades con pérdida de masa muscular), índices de masa corporal (menor a 19 y mayor a 35 kg/m²) o en el embarazo. En estas circunstancias se sugiere la determinación de la cistatina C y del filtrado glomerular estimado por una ecuación basada en la cistatina C (preferiblemente CKD-EPI cistatina).¹⁰⁻¹¹

La albuminuria se evalúa inicialmente en una muestra aislada de orina de primera hora de la mañana mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina.⁸⁻¹⁰

Al confirmarse el diagnóstico, la ERC se clasificará según las categorías de FG y albuminuria y según la etiología. La causa de la ERC se establecerá según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica con potencial afectación renal o mediante las alteraciones anatomopatológicas observadas. Los grados de FG (G1 a G5) y de albuminuria (A1 a A3) según guías KDIGO 2012. **(Tabla 2).**⁸⁻⁹

Tabla 2. Grados del Filtrado Glomerular KDIGO 2012.

CATEGORIAS DE FILTRADO		
CATEGORIA	FILTRADO GLOMERULAR	DESCRIPCION
G1	Mayor o igual a 90	Normal o elevado
G2	60 -89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderadamente a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	Menor a 15	Fallo renal
CATEGORIAS DE ALBUMINURIA		
CATEGORIA	COCIENTE A/C (albumina/crea)	DESCRIPCION
A1	Menor a 30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	Mayor a 300	Muy elevada

Guías KDIGO 2012.

Como puede apreciarse, los estadios según el FG se denominan ahora G1 a G5 y se confirma la división del estadio 3 en dos subgrupos: G3a y G3b, división también útil para determinar la prioridad de la derivación y las diferencias de riesgo, debido a que los pacientes es estadio 3b, tienen mayores implicaciones clínicas y mortalidad.⁸⁻⁹

3. ALTERACIONES OSEO MINERALES ASOCIADAS A ENFERMEDAD RENAL CRONICA

El término “Alteraciones del metabolismo óseo- mineral” asociado a enfermedad renal crónica define a todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica.¹²⁻¹³ Se caracteriza por:

- 1). Anormalidades del calcio, fosforo, hormona paratiroidea y vitamina D.
- 2). Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto
- 3). Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

3.1 CLASIFICACION DE LAS ALTERACIONES OSEO-MINERALES

Esta se clasifica en alto y bajo remodelado:

a. Alto remodelado: son más frecuentes en pacientes jóvenes, raza negra y con mayor tiempo en diálisis. Las alteraciones se caracterizan por déficit de calcifediol y la disminución de la síntesis de calcitriol, existe un aumento de la fracción de excreción de fosforo y aumento de hormona paratiroidea, que constatan una sobrecarga corporal de fosforo.¹² La retención de fosforo y la deficiencia de vitamina D causan hipocalcemia por descenso de la absorción intestinal de calcio, resistencia esquelética a la hormona paratiroidea y formación de complejos calcio (Ca)- fosforo (P), además que el descenso de vitamina D y la retención de fosforo producen de manera directa un incremento de la síntesis y secreción de hormona paratiroidea e hiperplasia paratiroidea. **(Figura 5)**.¹²⁻¹³

b. Bajo remodelado: se describió inicialmente por intoxicación alumínica, su incidencia se ha incrementado debido a que los factores que la favorecen como son mayor edad, diabetes y el uso inadecuado de calcitriol y quelantes de fosforo cálcicos.¹³ A nivel bioquímico se caracteriza por niveles superiores de PTH pero insuficientes para mantener

un remodelado óseo adecuado en los pacientes con enfermedad renal crónica, la acidosis metabólica crónica también se ha asociado a esta forma histológica. El bajo remodelado que en función de la tasa de mineralización se divide en Osteomalacia y Enfermedad ósea adinámica.¹²

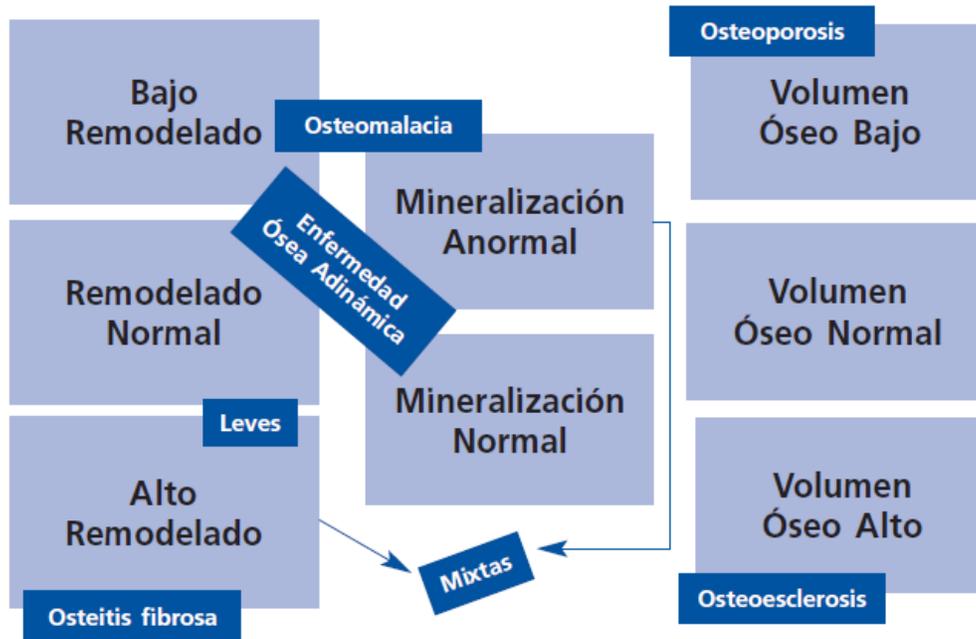


Figura 5. Clasificación de la osteodistrofia renal

3.2 FISIOLÓGIA DEL FÓSFORO

El contenido total de fósforo en el organismo se aproxima a 700 gramos en un adulto promedio, de los cuales 85% se encuentra en los dientes y en los huesos, el 14% en los tejidos blandos y solo el 1% en el líquido extracelular.¹⁵⁻¹⁶ La concentración normal de fósforo en plasma se sitúa en 3 a 4.5 mg/dl (1 a 1.5 mM). En el plasma el fósforo se encuentra sobre todo en forma de HPO_4^{2-} y H_2PO_4^- que existe en un equilibrio dependiente del pH (pKa 6.8) por lo tanto con un pH de 7.4 la proporción de HPO_4^{2-} y H_2PO_4^- es de 4:1.¹⁵ El fosfato existe en el plasma en tres formas: ionizado (50%), en forma de complejos con los principales cationes del plasma sobre todo con Ca^{2+} , Mg^{2+} y Na^+ (30%) y unido a proteínas (20%).¹⁵⁻¹⁷

La ingesta diaria de fósforo con la dieta se sitúa entre 800 y 1500 mg, el 65% del fósforo ingerido se absorbe sobre todo en duodeno y yeyuno. **(Figura 6)**. Los cationes polivalentes de la dieta como el calcio, magnesio y aluminio se unen al fosfato de la luz intestinal y se reducen su absorción.¹⁵ Una vez que se absorbe el fosfato del líquido extracelular puede intercambiarse con las reservas óseas, a diario suelen entrar y salir unos 200 mg de fosfato en los huesos a medida que se produce su remodelación. Los riñones excretan un considerable exceso de fosfato alrededor de 900 mg/día. La excreción renal de fosfato es el principal mecanismo por el que el organismo regula el equilibrio extracelular de fosfato.¹⁶

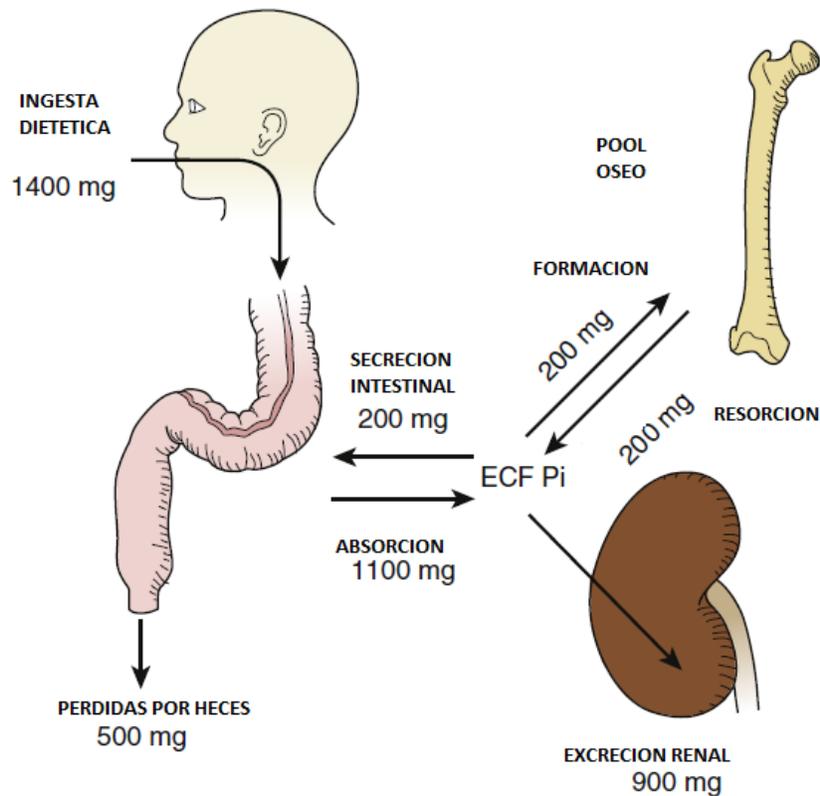


Figura 6. Ingesta de dietética de fósforo en un adulto normal. Modificado de Brenner and Rector's the kidney. El sevier. 2012.

La concentración plasmática de fosfato se mantiene sobre todo por la acción de la vitamina D y la paratohormona (PTH). Una disminución del fosfato plasmático estimula la enzima 25 hidroxivitaminaD-alfa hidroxilasa en el túbulo proximal a través de un

mecanismo dependiente de la hormona de crecimiento y del factor 1 de crecimiento similar a la insulina.

Esto incrementa la 1,25 (OH)₂D que estimula la absorción intestinal de fosfato.¹⁵ Además, la liberación de PTH se suprime mediante 3 mecanismos¹⁵⁻¹⁶: Primero: el fosfato estimula de forma directa la síntesis de PTH y su liberación de la glándula paratiroidea, así como el crecimiento de las glándulas paratiroides, por lo tanto estos mecanismos se inhiben en caso de descenso de fosfato. Segundo: una reducción del fosfato sérico causa un aumento en el calcio libre en el suero, que inhibe la liberación de PTH a través de la activación del receptor sensible al calcio (CaSR). Tercero: la mayor cantidad de 1,25 (OH)₂D circulante también inhibe directamente la secreción de PTH. El resultado es una reducción en la PTH plasmática y en consecuencia en la excreción renal de fosfato. El exceso de fosfato desencadena una serie de sucesos opuestos.

Se han descubierto otros factores que influyen en la regulación del equilibrio del fosfato: la estaniocalcina (STC) es una hormona antihipercalemica en los peces, se han identificado dos homólogos en mamíferos, la STC1 y STC2.¹⁵ La STC1 estimula la reabsorción de fosfato en el túbulo renal. Las fosfatoninas son un grupo de factores fosfaturicos humorales, incluido el factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF-23) y la proteína 4 relacionada con frizzled (FRP-4) que se aislaron por primera vez en tumores de pacientes con osteomalacia inducida por los tumores. Actúan para inhibir la reabsorción de fosfato en el túbulo renal y es probable que también inhiban la síntesis de 1,25 (OH)₂D.¹⁵⁻¹⁶

3.2.1 MANEJO RENAL DEL FOSFORO

Los estudios de aclaramiento renal han demostrado que el 80-97% de la carga filtrada de fosfato se reabsorbe en los túbulos renales, de forma que solo entre un 3 y un 20% se excreta.¹⁵

En el túbulo proximal se reabsorbe 80% de la carga de fósforo mediante transporte activo celular y transcelular, la mayoría se reabsorbe en el segmento S1, se ha estimado que la

velocidad de reabsorción es de S1: 11-14 pmol/min/mm, S2: 3 pmol/min/mm, S3: 2 pmol/min/mm, el segmento S2: es más sensible a la supresión por PTH. ¹⁵ **(Figura 7)**. El transporte a nivel apical se realiza por transporte activo por gradiente de concentración hacia el interior del sodio a través de la bomba de Na+K+ATPasa basolateral. Se han identificado 3 subclases de cotrasportadores de Na-Pi a nivel molecular, llamadas tipo I, II, III. El cotrasportador de Na-Pi tipo I se expresa en el borde en cepillo del túbulo proximal, aunque también se encuentran en hígado y cerebro, sin embargo la afinidad del transportador por el fosfato resulta baja, además transporta cloruro y aniones orgánicos, su actividad no depende del pH y es poco probable que este transportador desempeñe una función significativa en el transporte trascelular de fosfato. ^{15,16}

El cotrasportador de Na-Pi tipo III, PiT-1 y PiT-2, se encuentran en la membrana basolateral del túbulo proximal, debido a su localización es probable que estos cotrasportadores representen proteínas de mantenimiento requeridas para la captación de fosfato por las necesidades metabólicas y que su función en el túbulo proximal consista en complementar la captación de fosfato si la entrada luminal resulta insuficiente. El cotrasportador de Na-Pi tipo II, se incluyen 2 isoformas homologas: tipo IIa que se expresa en el borde en cepillo del túbulo proximal (es el predominante para la entrada de fosfato en el túbulo proximal) y IIb que se expresa en el intestino delgado y en los neumocitos. Se determinó la estequiometría de 3Na+:1 fosfato. ¹⁵

El transporte basolateral del fosfato en el túbulo proximal tiene que ser lo bastante flexible para mediar 2 funciones: la primera es la mediación de la reabsorción trascelular de fosfato debe poder mediar en el eflujo de todo o parte del fosfato que entra a través de la membrana luminal, la segunda tiene que ser capaz de mediar en el influjo del fosfato para los procesos metabólicos intracelulares. ¹⁵⁻¹⁶ A medida que el fosfato plasmático y por tanto la carga filtrada aumenta se produce un incremento paralelo en la reabsorción de fosfato, de forma que en la orina aparece una cantidad mínima del mismo. Cuando el

fosfato plasmático supera un cierto nivel (el umbral renal) comienza a aparecer en la orina, aumentando en proporción con la carga filtrada. Esto indica que la reabsorción tubular del fosfato es saturable. En seres humanos con un FG mayor de 40 ml/min, la velocidad de reabsorción tubular máxima de fosfato (TmP) varía en proporción con el filtrado glomerular. Por lo tanto la relación entre TmP y FG, que es el umbral renal teórico, se mantiene constante y supone un índice fiable de la capacidad de reabsorción tubular.¹⁵

En la insuficiencia renal avanzada con FG menor de 40 ml/min, la TmP disminuye más (en parte por el hiperparatiroidismo secundario) y la excreción fraccional de fosfato aumenta. Sin embargo la reducción de la TmP es menor que la del FG, de forma que la relación TmP/FG aumenta y aparece hiperfosfatemia.²¹⁻²²

En el túbulo contorneado distal y túbulo colector la reabsorción fraccional es del 5% mediante transporte activo celular y trascelular.¹⁵

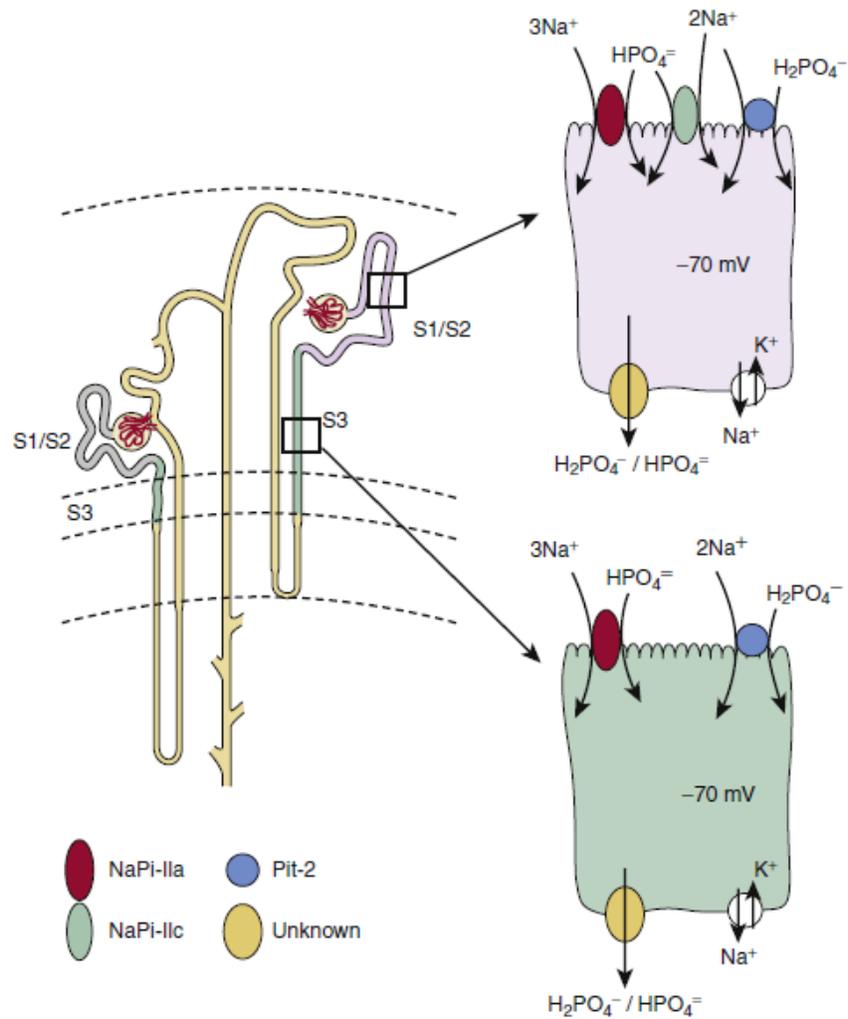


Figura 7. Reabsorción de fosfato en el túbulo proximal en los segmentos S1/S2 y S3 . Modificado de Brenner and Rector's the kidney. El sevier. 2012.

3.2.2 REGULACION DEL CONTROL RENAL DE FOSFATO

La regulación del control renal de fosfato depende de varias variables. La excreción fraccional de fosfato aumenta con una dieta rica en el mismo y disminuye si es baja con independencia de cualquier efecto sobre las concentraciones plasmáticas de fosfato, calcio o PTH. ¹⁵ Después de un cambio brusco a la dieta baja en fosfato, la proteína transportadora de membrana del borde en cepillo aumenta, aunque sin que se produzca

ninguna variación en la abundancia del ARNm. Con una alimentación crónica con dieta baja en fosforo aumenta el ARNm del transportador de tipo IIa. Los efectos de fosfato de la dieta no están mediados por PTH.¹⁵⁻¹⁶

La hipercalcemia aguda si es grave reduce la excreción de fosfato por varios mecanismos. Lo cual disminuye la concentración en plasma de fosfato ultrafiltrable por la formación de complejos calcio-fosfatos-proteinatos. También reduce el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular. La reabsorción tubular de fosfato aumenta con la hipercalcemia aguda por la reducción de PTH.¹⁵⁻²¹

Otro hecho a tomar en cuenta es que el CaSR se expresa en el borde en cepillo del túbulo proximal, sobre todo en los segmentos S1 y S2 , lo que suscita la posibilidad de que podría mediar los efectos de Ca²⁺ luminal sobre el transporte de fosfato.¹⁵

La expansión de volumen extracelular aumenta la excreción de fosfato a través de varios mecanismos: primer lugar: la expansión de volumen incrementa el filtrado glomerular y la carga filtrada de fosfato. Segundo lugar: inhibe la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal, al diluir la concentración de fosfato luminal disponible para la reabsorción. Tercer lugar: reduce el calcio en el plasma y eleva la PTH que inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal.¹⁵⁻¹⁶

La acidosis metabólica aguda (3 horas) muestra efectos mínimos sobre la excreción de fosfato, aunque reduce el efecto fosfaturico de la PTH. La acidosis metabólica crónica disminuye la reabsorción tubular de fosfato. En la acidosis metabólica crónica precoz (mayor a 6 horas) la expresión de la proteína cotrasportadora de Na-Pi tipo IIa en el borde en cepillo disminuye, pero no varían la abundancia de ARNm ni de la proteína en el homogeneizado total cortical, lo que sugiere una recuperación de los transportadores desde la membrana apical. La acidosis metabólica crónica tardía (entre 12 hrs y 10 días) también se asocia con un descenso progresivo en la abundancia del ARNm del cotrasportador de Na-Pi de tipo IIa.²⁴

La alcalosis metabólica aguda causa un aumento en la excreción de fosfato la cual se realiza por el transporte basolateral de fosfato. Y la alcalosis metabólica crónica aumenta la reabsorción tubular de fosfato.¹⁵⁻²⁴

La alcalosis respiratoria aguda causa una redistribución del fosfato hacia el interior de la célula lo que produce hipofosfatemia y los efectos sobre la excreción renal se atribuyen a las alteraciones de la carga filtrada. La alcalosis respiratoria crónica también reduce la excreción de fosfato, aunque con hiperfosfatemia secundaria. Esto indica que los efectos del estado ácido base respiratorio pueden estar mediados por un efecto directo del CO₂ sobre las células del túbulo proximal.¹⁵⁻²⁵

La PTH es el principal regulador hormonal del control renal del fosfato, inhibe su reabsorción tubular sobre todo en el túbulo contorneado proximal. Las nefronas yuxtamedulares son más sensibles a la PTH que las superficiales y el segmento S2 puede mostrar mayor sensibilidad que el S1.¹⁵ La PTH también inhibe el transporte de fosfato en el túbulo proximal, contorneado distal y colector. Los efectos de la PTH sobre la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal se ven mediados sobre todo por los efectos sobre el cotrasportador Na-Pi tipo IIa.²⁴

De forma aguda la PTH genera endocitosis de cotrasportadores de tipo IIa desde la superficie apical de una manera dependiente de los microtúbulos. La producción crónica de PTH también produce una pequeña disminución del ARNm del cotrasportador tipo IIa. PTH inhibe la reabsorción de fosfato debido a que inhibe la Na-K ATPasa basolateral.¹⁵⁻¹⁶

La administración crónica de vitamina D causa fosfaturia, una reducción en el transporte de fosfato en células corticales y una disminución en la expresión cortical de Na-Pi IIa. Como la administración crónica de vitamina D aumenta la reabsorción intestinal de fosfato, es posible que el mecanismo adaptativo sea igual al de una dieta rica en fosfato.¹⁶⁻²⁴

La dopamina es una hormona fosfaturica paracrina renal, la producción de la misma se estimula con una dieta rica en fosfato y se inhibe con una dieta baja en él. En la actualidad se sabe que la acción principal en el túbulo proximal consiste en inhibir la Na-K ATPasa.¹⁵

La insulina reduce la excreción renal del fosfato con independencia de sus efectos sobre la glucosa, aumenta la captación de fosfato hacia el interior de las células, causando hipofosfatemia, una carga filtrada reducida, y por tanto una mayor reabsorción en el túbulo proximal.¹⁵ El glucagón que estimula la gluconeogénesis y aumenta el fosfato citosólico, es fosfaturico probablemente por la inhibición de la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal. La infusión de glucosa también tiene efectos fosfaturicos, actúa en parte como un diurético osmótico y también inhibe la captación luminal de fosfato probablemente porque el cotrasporte de Na-glucosa despolariza la membrana apical y disipa el gradiente de sodio, por lo que inhibe el cotrasporte electrogénico Na-Pi.¹⁶⁻²⁴

Las estaniocalcina son STC-1 y STC-2, la STC-1 parece expresarse en el túbulo distal y en el túbulo colector. La STC-1 tiene una semivida en plasma muy corta, y sus niveles circulantes suelen no ser detectables, por lo que probablemente actúa como un paracrino local. Es una hormona fosfaturica. Y la función fisiológica del STC-2 se desconoce.¹⁵⁻¹⁶

Las fosfatoninas son factores humorales secretados por tumores de pacientes con osteomalacia inducida por un tumor, y tienen actividad fosfaturica. La FGF-23 inhibe el transporte de fosfato dependiente del sodio en los riñones.¹⁵

El principal mecanismo compensador del déficit de excreción urinaria de fósforo inherente a la pérdida de función renal es el incremento de la fracción de excreción tubular. La fracción de excreción de P depende de la expresión de las proteínas transportadoras tubulares NaPi-IIa y NaPi-IIc, que, a su vez, están reguladas por factores que intervienen de forma directa en el metabolismo mineral (PTH, vitamina D, calcio, fósforo y fosfatoninas).¹⁵⁻¹⁶

La carga dietética de fósforo, la hormona paratiroidea (PTH), y las fosfatoninas (factor de crecimiento fibroblástico FGF 23, FGF-7 regulan la excreción renal de fósforo mediante la modulación de la expresión de los transportadores sodio-fósforo (NaPi-IIa, NaPi-IIc, y PiT-2 tipo III) en la membrana apical de las células del túbulo proximal. Este mecanismo de compensación suele ser eficaz hasta los estadios más avanzados de la insuficiencia renal.¹⁵⁻¹⁸

Sin embargo, las concentraciones de fósforo sérico muestran una gran variabilidad en pacientes con ERC estadios 3-5 prediálisis. Además de la severidad de la enfermedad renal y la carga de fósforo, otros factores no solo la ingesta dietética si no también el uso de fármacos para las comorbilidades y para la propia enfermedad renal crónica pueden favorecer el desarrollo de hiperfosfatemia interfiriendo en los mecanismos de compensación de la excreción renal de fósforo.¹²⁻¹³⁻¹⁴

La hiperfosfatemia se asocia con la fisiopatología en la enfermedad renal crónica. Esta fisiopatología contribuye a las altas tasas de mortalidad observadas en la ERC. Aproximadamente el 11-15% de los estadounidenses tienen enfermedad renal crónica (2-4), y su riesgo de muerte debido a una causa relacionada con el evento cardiovascular es mayor que el riesgo de sobrevivir y necesitar tratamiento renal sustitutivo para la enfermedad renal en etapa terminal, varios estudios observacionales demuestran que la hiperfosfatemia es un factor de riesgo cardiovascular independiente en la ERC. La hiperfosfatemia se ha relacionado con la calcificación vascular.¹²⁻¹³

La hiperfosfatemia y la calcificación vascular han surgido como factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica. Existe fuerte evidencia

epidemiológica de que el fosforo sérico es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y mortalidad. La hiperfosfatemia se ha vinculado con calcificación vascular como causa de la rigidez vascular en pacientes con enfermedad renal crónica además de incremento de la velocidad de la onda de pulso, incremento del trabajo cardiaco, hipertrofia ventricular izquierda y disminución del flujo arterial coronario.¹²⁻¹³⁻²¹

4. ESTIMACION DE LA INGESTA DE FOSFORO EN ERC

La nutrición es el regulador clave de la ingesta de fosforo a través de la ingesta de proteínas. La reducción de la ingesta de proteínas disminuye matemáticamente la carga de fosforo. Las guías K/DOQI recomiendan un aporte de fósforo de la dieta de entre 10 y 12 mg de fósforo por gramo de proteína o bien una cantidad promedio de 12-16 mg fósforo/g de proteína.⁹⁻¹¹ El fosforo inorgánico se encuentra disponible para la absorción y el cuerpo retiene aproximadamente el 90% del mismo.⁹

Dentro de la dieta que deben llevar a cabo los pacientes con enfermedad renal crónica se debe calcular la ingesta energética. Con una ingesta energética de 35 kcal/kg peso/día, los niveles de proteínas viscerales, parámetros antropométricos y el balance nitrogenado están dentro de los valores normales. Las recomendaciones de ingesta energética, se calculan utilizando el peso ideal del paciente.⁸ El peso actual o real puede por una parte sobreestimar o infra estimar los requerimientos de energía si el paciente está edematizado, es obeso o posee algún tipo de malnutrición.⁹ En pacientes sedentarios, ancianos, y obesos el aporte de energía debe proporcionar alrededor de 30 kcal/kg peso/día.⁸

La restricción dietética de fósforo debe ser iniciada cuando los niveles séricos de hormona paratiroidea comienzan a elevarse y/o cuando los niveles séricos de fósforo están elevados en cualquier estadio .De acuerdo al estadio de la enfermedad renal crónica:

En la ERC estadio 2 no existe evidencia actual para reducir la ingesta proteica si no hay signos de progresión de la ERC. ⁸⁻⁹⁻¹¹

En la ERC estadio 3-4 las recomendaciones proteicas establecen la restricción proteica entre 0.6-0.9 g/kg peso seco o ajustado/ día, dos tercios de las cuales deben proceder de proteínas naturales de alto valor biológico (carne, pescado, huevos, lácteos). En pacientes diabéticos con ERC se recomienda una ingesta de 0,8-1 g/kg peso seco o ajustado /día) de proteína de alto valor biológico. La utilización de la dieta hipoproteica limita la ingesta de fósforo si el paciente restringe el consumo de lácteos.⁸⁻⁹

En la ERC estadio 5 se recomienda una restricción proteica de menor de 0.8 g/kg/día. Si coexiste progresión de la ERC con la restricción proteica convencional puede recomendarse una dieta con 0,3 g/kg peso seco o ajustado /día con suplemento de aminoácidos esenciales o cetoácidos. Ambos tipos reducen los síntomas urémicos y las complicaciones metabólicas de la uremia y pueden permitir un retraso de la progresión de la enfermedad renal y por consiguiente el inicio de la diálisis. ⁸⁻⁹⁻¹¹

Los requerimientos de los minerales en pacientes con enfermedad renal crónica metabólicamente estables:¹²⁻¹³⁻¹⁴

Fósforo: 600 -1000 mg/día

Potasio: 1.5 -2.0 mg/día

Sodio: 1.8-2.5 gramos/día

Tabla 3. Valores bioquímicos recomendados por estadios. Nefrología 2011;31(Supl.1):3-32

ESTADIO		NIVELES
CALCIDIOL	Todos los estadios	Mayor a 30 ng/ml
CALCIO	Todos los estadios	8.4 – 9.5 mg/dl Tolerancia hasta 10 mg/dl
FOSFORO	Todos los estadios	2.5 – 4.5 mg/dl Tolerancia hasta 5 mg/dl en diálisis.
Producto Ca/P	Todos los estadios	Menor a 50 Tolerancia hasta 55
PTH	Estadio 3:	35 – 70 pg/ml
	Estadio 4-5:	70 – 110 pg/ml
	Estadio 5D:	150 – 300 pg/ml Evitar < 100 o > 500 pg/ml

El conocimiento de las fuentes de fósforo (orgánico e inorgánico) es fundamental para el manejo clínico y dietético de los pacientes con ERC. Con frecuencia la ingesta de fósforo de la dieta es subestimada. Las tablas de alimentos no reflejan el fósforo que se encuentra en aditivos. Una forma más adecuada para la medición del fósforo es el ratio fósforo (mg)/proteína (g) de un alimento dado. Es una forma de aportar la cantidad necesaria de proteínas con el menor contenido de fósforo.¹²⁻¹³⁻¹⁹

Se ha demostrado un mayor riesgo de muerte en el grupo de pacientes en HD con una relación fósforo/proteína total de la dieta por encima de 16 mg/g. Existen dos formas dietéticas del fósforo con diferente implicación clínica: el fósforo orgánico y el inorgánico.¹⁸⁻¹⁹ El fósforo orgánico se encuentra naturalmente en los alimentos ricos en proteínas tanto de origen animal como vegetal. El fósforo orgánico es hidrolizado en el tracto intestinal y posteriormente se absorbe como fósforo inorgánico. En general, solo el 30-60 % del fósforo orgánico se absorbe dependiendo de la digestibilidad de los

nutrientes, la biodisponibilidad dietética del fósforo, el grado de activación de los receptores de vitamina D a nivel gastrointestinal y la presencia o ausencia de componentes que pueden unirse al fósforo o interferir en su absorción. El fósforo proveniente de la proteína animal se encuentra en el compartimento intracelular, siendo fácilmente hidrolizado y absorbido.¹⁹⁻²⁶ La fuente principal de fósforo son las carnes, aves, pescados, huevos y lácteos (ver Anexo 5).²⁷⁻⁵¹ La digestibilidad del fósforo de los alimentos de origen animal es mayor que la del fósforo de la proteína vegetal.¹⁸ El fósforo orgánico de origen vegetal abunda naturalmente en semillas, frutos secos y legumbres, a diferencia de las frutas y verduras, que contienen pequeña cantidad del mineral.²⁷ A diferencia del fósforo de la proteína de origen animal, que se encuentra en el compartimento intracelular, el fósforo de la proteína vegetal se almacena como ácido fítico o fitato. El hombre no expresa la enzima fitasa, por lo que la biodisponibilidad del fósforo es relativamente baja, usualmente menos del 50 %.¹⁹⁻²⁷

En el individuo sin ERC, si se le administra la misma cantidad de fósforo de alimentos animales y de vegetales, la excreción urinaria de fósforo es mayor en una dieta de origen animal, por lo que, en un paciente con ERC, una elevada cantidad de proteína de origen vegetal no cubrirá el requerimiento proteico pero ayudará a un mejor manejo del fósforo.¹⁸⁻¹⁹ El fósforo inorgánico es el componente principal de varios aditivos que se utilizan en el procesamiento alimentario. Son fuentes comunes de fósforo inorgánico las bebidas, comidas congeladas, cereales para el desayuno, quesos procesados, productos instantáneos, comidas precocinadas, salchichas, galletas, bollería, bebidas a base de cola, etc.²⁷ El fósforo inorgánico no está unido a las proteínas, sino que son sales (polifosfatos, ácido fosfórico) rápidamente dissociables, por lo que fácilmente se absorben en el tracto intestinal. Entre el 90-100 % del fósforo inorgánico se absorbe a nivel

intestinal, a diferencia del 40-60 % del fósforo orgánico presente en los alimentos naturalmente.

Las tablas con el ratio fósforo/proteína se han elaborado con la información proporcionada por dos fuentes de datos de composición de alimentos: La Base de Datos Española de Composición de Alimentos (BEDCA), que forma parte de la Red de Excelencia Europea EuroFir, avalada por el Ministerio de Ciencia e Innovación y del Ministerio de Sanidad y Política Social de España. Y Las tablas de composición de alimentos de Mataix Verdú, de la Universidad de Granada. Se ha considerado la composición química por cada 100 g de alimento crudo. Para facilitar el análisis, se formaron grupos de alimentos. A partir del dato de los miligramos de fósforo y los gramos de proteína de cada alimento, se estimó el ratio. Las tablas no incluyen el fósforo de los aditivos, pues las fuentes primarias de composición de alimentos no han realizado el análisis del fósforo aportado por los aditivos.²⁰⁻²⁷

4.1 TECNICA DE RECORDATORIO DIETETICO DE 24 HORAS

La técnica de Recordatorio de 24 Horas consiste en recolectar información lo más detallada posible respecto a los alimentos y bebidas consumidos el día anterior (tipo, cantidad, modo de preparación, etc.). De este modo la precisión de los datos recolectados depende de la memoria de corto plazo. El profesional entrenado hace las preguntas de modo que le permite al entrevistado ir recordando lo consumido el día anterior.²⁸

Es de utilidad en estudios de tipo descriptivos. La principal limitación es que la técnica depende de la memoria, tanto para la identificación de los alimentos consumidos como para la cuantificación de las porciones. Sin embargo, profesionales entrenados pueden minimizar las dificultades de los entrevistados al momento de recordar.²⁹

Para obtener información completa y precisa, el encuestador debe conocer modos de preparación de alimentos, ingredientes de recetas tradicionales y marcas comerciales disponibles en la población objetivo. A su vez, la cuantificación de las cantidades consumidas es un componente central de la recolección de los datos en un Recordatorio de 24 Horas. Como los entrevistados pueden tener dificultades en expresar cantidades en unidades estándar de peso y volumen, se deben utilizar modelos de alimentos o atlas fotográficos que sirvan de referencia para estimar las porciones consumidas.²⁸⁻²⁹ Al finalizar la recolección de los datos, el encuestador realizará preguntas de sondeo apropiadas para lograr el nivel necesario de información e identificar posibles alimentos o bebidas omitidos u olvidados. (ver Anexo 4)

En una comparación de los métodos estadísticos más utilizados en la actualidad -el método desarrollado por la Universidad de Iowa, EEUU (ISU); el método del Instituto Nacional de Cáncer de EEUU (NCI); el Multiple Source Method (MSM) y el Programa Estadístico SPADE para valorar ingestas ajustadas por edad se informa que se obtuvieron resultados similares, salvo en aquellos casos que las muestras fueron pequeñas o la variación intra-sujeto de la ingesta, muy alta.³⁰⁻³¹

4.2 ESTIMACION DE INGESTA DE FOSFORO POR LA TASA DE CATABOLISMO PROTEICO (TCP)

No hay métodos de evaluación que puedan estimar la ingesta de fósforo. Se realizó un estudio para intentar estimar la ingesta de fosforo en la dieta mediante el método de recolección de orina de 24 horas. Se tomaron 32 sujetos sanos. Se encontró una correlación positiva entre ingesta de fósforo y proteínas en la dieta y en recolección de orina. La proporción de proteínas en orina de 24 horas es significativamente mayor que en los registros de la dieta. El estudio indicó que el método de recogida de orina de 24 h

puede estimar el cantidad de la ingesta de fósforo en la dieta, y los resultados fueron superiores a la estimación de registro dietético. ³²

Se midieron niveles de nitrógeno, creatinina en la orina y el fósforo inorgánico de orina además del cálculo de la ingesta dietética diaria ³²:

UC-Pro se usó la fórmula de Maroni y UC-P sobre la base de un reporte de que la absorción de fósforo era alrededor del 65%. Cuyas formulas son:

UC-Pro (g/día) = [nitrógeno orina (g/día) + 0,031 × corporal peso (kg)] × 6,25 (fórmula de Maroni)

UC-P (mg / día) = orina excreción de fósforo (mg / día) /0.65.

Es el equivalente a la aparición de proteínas catabólicas normalizadas que se expresa en g/kg/dia. También se utiliza para evaluar el consumo de proteínas de la dieta.

Se ha observado mayor mortalidad con una TCP menor de 0.8 y mayor a 1.4.

Se puede calcular con la siguiente formula:

$$\frac{0.031 * \text{peso) + nitrógeno ureico urinario NUU (urea en orina 24 horas (g/24 hrs))}{2.14}$$

0.16

TCP: _____

Peso

5. DIURETICOS DE ASA Y ENFERMEDAD RENAL CRONICA.

Los diuréticos de asa son los medicamentos más comúnmente indicados, en el 2006 más de 36 millones de prescripciones en Estados Unidos. ³⁶

Los diuréticos son principalmente usados en pacientes con Enfermedad renal crónica para el tratamiento de edema, disminución de la presión arterial y disminución de los niveles de potasio en pacientes con hiperkalemia. También se utilizan en el tratamiento

de hipertensión y el exceso de volumen extracelular en presencia de insuficiencia renal y/o síndrome nefrótico.³⁴⁻³⁵⁻³⁶

Los diuréticos de asa son fármacos que actúan inhibiendo la proteína co-transportadora Na-K-2Cl en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, produciendo efecto natriurético. Existen diversos tipos de diuréticos de asa: Furosemida, torasemida, el ácido etacrínico y la bumetamida. La furosemida, por su disponibilidad oral e intravenosa, es con el fármaco con el que existe una mayor experiencia clínica. El furosemide tiene una absorción varía del 25 al 43% y un rango de biodisponibilidad de 12-112%. Sin embargo, se ha visto que pacientes con filtrado glomerular de aproximadamente 15 ml/min/1.73m²SC, la secreción del diurético es de solamente 10-20% de la esperada en un sujeto sano.¹⁵⁻³⁷⁻³⁸

El sitio de acción de los diuréticos es el espacio luminal. Todos los diuréticos se unen a proteínas, por lo que su llegada al espacio luminal es a través de transportadores de aniones orgánicos tipo 1 y tipo 2 (OAT-1 y OAT-2) que son expresados en el segmento recto S2 del túbulo proximal.³⁷⁻³⁸ Esta capacidad secretora intrínseca del túbulo proximal controla la cantidad de diurético que es enviado a nivel distal para ejercer su acción diurética. La capacidad de transporte tubular está determinada por el grado de función renal; una disminución del filtrado glomerular disminuye la carga filtrada de sodio y agua, lo que limita la máxima respuesta máxima alcanzada para un diurético en el paciente con ERC.³⁸

El bloqueo del transportador Na/K/2Cl y la estimulación del canal epitelial de sodio (ENAC) provocan una disminución en la reabsorción de iones de cloruro y por lo tanto, aumenta la electronegatividad luminal de la nefrona distal.³⁷ El aumento de electronegatividad luminal produce “demasiada” pérdida de hidrógeno y los iones de potasio. Con el tiempo, el agotamiento de los cationes produce una alcalosis metabólica

hipocalémica, lo que con el tiempo puede propiciar la estimulación del transportador Na-P e incremento de los niveles de fósforo.³⁴⁻³⁵

La competición para la secreción de diuréticos puede ocurrir en pacientes con falla renal como consecuencia de la acidosis y retención de aniones orgánicos y uratos.¹⁵ Una reducción de la tasa de filtrado glomerular y por lo tanto la carga filtrada de líquido extracelular y sodio, lo cual limita la respuesta máxima alcanzable a cualquier diurético y es una consideración especial en pacientes con insuficiencia renal, al tener un filtrado glomerular reducido que limita el efecto de los diuréticos lo cual hace que incremente la adaptación en el suministro de fluido desde el túbulo proximal, junto con la sobreexpresión de los transportadores (tanto del asa de Henle y en el túbulo distal), lo cual conserva la respuesta diurética incluso en pacientes con enfermedad renal crónica muy avanzada.³⁷⁻³⁸

Los pacientes con una tasa de filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1.73m² secretan solo el 10 a 20% de la cantidad de diurético de asa que se secreta en el líquido tubular que aquellos que tienen una tasa de filtrado glomerular normal.³⁸ Por lo tanto, en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, se deben dar dosis mayores para encontrar la respuesta diurética similar a lo que se observa en pacientes con filtrado glomerular normal, a menos que los pacientes con enfermedad renal crónica tengan una tendencia a retener sodio, como es el caso si el paciente tiene insuficiencia cardiaca o síndrome nefrótico.³⁵⁻³⁶⁻³⁸

En la enfermedad renal crónica los estudios han mostrado una respuesta diurética máxima (20% de la carga filtrada de sodio) con dosis de furosemide intravenosa a 160 - 200 mg, bumetanida 6-8 mg y torasemida 80 -100 mg, dosis superiores a estas no dará lugar a una respuesta natriurética mayor.³⁸

Los AINES por la inhibición de la prostaglandina reduce considerablemente el efecto de los diuréticos de asa. Se evidencio una hipertrofia estructural en la nefrona distal al utilizar infusiones de diuréticos de asa, estos cambios producen incremento en la reabsorción de sodio y cloro e incrementar la secreción de potasio relacionados con la aldosterona. ³⁷⁻³⁸

La adaptación de la nefrona puede contribuir a la retención de sodio después de la administración de un diurético y desarrollar tolerancia a los diuréticos en humanos y explica que la retención de sodio pueda persistir durante 2 semanas después de la interrupción del diurético de asa. Y en pacientes que reciben el diurético de forma crónica puede revertir las adaptaciones estructurales la utilización de tiazidas. ³⁸

Los diuréticos de asa son los diuréticos de elección en pacientes con enfermedad renal crónica, en estadios iniciales se utiliza el diurético tiazidico, el mismo que no tiene respuesta adecuada si el filtrado glomerular es menor a 50 ml/min/1.73m² debido a que se necesitan altas dosis de diuréticos tipo tiazida en pacientes con insuficiencia renal que en aquellos con función renal normal, por eso en la enfermedad renal crónica avanzada no responden a diurético tipo tiazida y están atribuidas a infradosificación en lugar de resistencia. Se utilizan tiazidas en estadio 1 y 2, en estadio 3 se pueden usar tiazida o diurético de asa, estadio 4 y 5 con diurético de asa. ³⁷⁻³⁸

Los diuréticos también se han asociado al manejo de la hipertensión arterial sistémica y enfermedad renal crónica, para disminuir el volumen extracelular y potencia el efecto de IECA, ARAII y calcio antagonistas. Se aconseja los diuréticos tiazidicos en estadio 1,2 y 3.

Los diuréticos de asa administrada 1 o 2 veces al día, son recomendados en pacientes con estadio 4 y 5 de la enfermedad renal crónica. En pacientes con enfermedad renal crónica hay una expansión del volumen extracelular que depende directamente de la tasa de filtrado glomerular y se corresponde de 5 a 10 % del peso corporal incluso en ausencia

de edema. Y la utilización de un diurético de asa es una forma de alcanzar el peso objetivo en estos pacientes. ³⁵⁻³⁷⁻³⁸

El uso crónico de diuréticos de asa podría dar lugar a mayores tasas de pérdida ósea. Los estudios transversales que han examinado la asociación entre el uso de diuréticos de asa y la densidad ósea han reportado resultados inconsistentes. ⁴⁹

En un reciente estudio prospectivo de los hombres de edad avanzada, el uso concurrente diurético de asa que se asoció con tasas más altas de pérdida de hueso de la cadera. Además, en un ensayo controlado aleatorio pequeño, las mujeres posmenopáusicas tratadas con el diurético de asa, bumetanida, experimentaron una disminución del 2% en la densidad mineral ósea (DMO) en cadera en comparación con el placebo. Hasta donde sabemos, no hay grandes estudios prospectivos previos han examinado la asociación entre el diurético de asa utilizar y las tasas de cambio en la DMO en mujeres mayores. ⁴⁹

Los diuréticos de asa tienen una acción vasodilatadora, que es previa al comienzo de la acción diurética y que probablemente está mediada por prostaglandinas ya que, como parte de la acción natriurética, es inhibida por antiinflamatorios no esteroideos. Efectos adversos comunes a estos agentes son la hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia, si bien recientemente se ha cuestionado que el incremento de ácido úrico que se produce como consecuencia del tratamiento diurético sea realmente perjudicial.³⁸ El ácido etacrínico es ototóxico, por lo que no se emplea en la actualidad. La furosemida, el fármaco más empleado de este grupo, tiene una semivida corta y una biodisponibilidad variable e imprevisible, que oscila entre un 10 y un 90% de la dosis administrada. El tiempo de acción de los diuréticos de asa es corto, menor de 6 horas, salvo en el caso de la torasemida, con duraciones de 12 h. ³⁶⁻³⁹

Los diuréticos pueden afectar el metabolismo mineral. Mientras que la furosemida aumenta la excreción renal de calcio, las tiazidas aumentan la reabsorción tubular de

calcio, principalmente a través de un mecanismo acoplado con la reabsorción tubular de sodio en respuesta a la reducción del volumen del fluido extracelular.³⁸ Así, el tipo de diurético utilizado en pacientes con ERC podría influir en el balance de calcio, fósforo y en la severidad del hiperparatiroidismo secundario. El efecto de otros diuréticos en la reabsorción del fósforo en el túbulo proximal se correlaciona en gran medida con su capacidad de inhibición de la anhidrasa carbónica. Sin embargo, no se ha descrito ningún efecto farmacológico estimulante de los diuréticos sobre el transporte tubular de fósforo, y por tanto parece muy improbable que un efecto directo de los diuréticos sobre el metabolismo del fósforo puede explicar los hallazgos encontrados.¹⁵⁻³⁸

Una menor excreción del fármaco puede limitar la respuesta diurética en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, cirrosis o hipoalbuminemia. En la enfermedad renal crónica la excreción de los diuréticos está limitada en parte debido a la retención de aniones orgánicos tales como el hipurato que compiten por la secreción por la bomba secretoria proximal.³⁸

El efecto de un diurético de asa o una tiazida se contrarresta en parte por una mayor reabsorción de sodio en los segmentos más distales, tanto a causa del efecto directo del aumento de la liberación de sodio como a la acción de la aldosterona en los túbulos colectores.¹⁵⁻³⁸

5.1 DIURETICOS DE ASA E HIPERFOSFATEMIA

Un estudio observó una elevación de PTH y los niveles de calcio en suero se encontraron disminuidos durante el tratamiento con furosemida o bumetanida para la insuficiencia cardíaca congestiva (Martínez-Maldonado et al., 1973). PTH elevadas han sido reportados en sujetos con función renal estable durante la administración a corto plazo de la furosemida (Coe et al. 1973). Y se concluyó que la terapia con diuréticos de asa puede inducir elevación de PTH y la disminución de calcio en suero, lo que probablemente refleja el efecto calciúrico del tratamiento.⁴⁰

Dentro de este espectro se realizaron 2 estudios muy destacados: CRIC y estudio Europeo.

La cohorte de insuficiencia renal crónica (CRIC) en la que debido a que los diuréticos son ampliamente utilizados para controlar el estado del volumen y la presión arterial en pacientes con ERC, pero también se sabe que tienen importantes efectos sobre el manejo renal de calcio, por lo cual la hipótesis fue que podría incrementar el riesgo de hiperparatiroidismo secundario.³¹

En este estudio se examinó la relación entre el tratamiento con diuréticos, la excreción urinaria de calcio, hormona paratiroidea (PTH) y la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario ($PTH \geq 65$ pg / ml) en un estudio transversal de 3616 pacientes con ERC. Sus resultados. En comparación con los pacientes que no recibieron diurético, los diuréticos de asa se asoció de forma independiente con un mayor excreción urinaria de calcio (55,0 frente a 39,6 mg / día, $p < 0,001$), mayor PTH ajustado [intervalo de confianza del 67,9, 95% (CI) 65,2 a 70,7 pg / ml, en comparación con 52,8, 95% 51,1-54,6 CI pg / ml, $p < 0,001$] y mayores probabilidades de hiperparatiroidismo secundario. (Odds ratio 2,1; IC del 95%: 1,7-2,6). Tiazida monoterapia se asoció con calciuria inferiores (25,5 frente a 39,6 mg / día; $P < 0,001$), pero sólo ligeramente menores de los niveles de PTH (IC 50,0, 95% 47,8 a 52,3, frente a 520,8, el 95% CI 51,1-54,6 pg / ml, $P = 0,04$) en comparación con no diuréticos. Sin embargo, la coadministración de tiazida y diuréticos de asa se asoció con calcio en la orina similar (30,3 frente 55,0 mg / día; $P < 0,001$) y las probabilidades de hiperparatiroidismo (Odds ratio 1,3 frente a 2,1; p para la interacción = 0,05) en comparación con diuréticos de asa solo. Se observó secundariamente que existe un incremento de los niveles de fosforo mayor en el grupo tratados en monoterapia con diuréticos de asa (3.9 +-0.7) que el resto de los grupos de estudio: monoterapia con tiazidas (3.7+-0.6) terapia dual con diurético de asa y tiazidas (3.9 +- 0.8) y aquellos sin tratamiento con diuréticos con niveles de fosforo 3.6+-0.6, con una $P < 0.001$ lo cual se

considera estadísticamente significativa. Dentro de sus conclusiones. El uso de diuréticos de asa se asoció con una mayor calciuria, los niveles de PTH y las probabilidades de hiperparatiroidismo secundario en comparación con los que no lo recibieron. Estas asociaciones fueron atenuadas en pacientes que eran tiazidas coadministrados.³¹

El estudio Español tuvo como objetivo el determinar si existe una asociación independiente entre los niveles de fósforo sérico y el tratamiento con diuréticos, e investigar los mecanismos por los que los diuréticos podrían afectar el metabolismo del fósforo. Fue un estudio transversal en el que fueron incluidos 429 pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Los resultados fueron el 55 % de los pacientes estaba en tratamiento con diuréticos. Con respecto a los no tratados con diuréticos, los que recibieron este tratamiento mostraron una concentración media de fósforo sérico significativamente superior ($4,78 \pm 1,23$ vs. $4,24 \pm 1,04$ mg/dl; $p < 0,0001$), así como una mayor TmP ($2,77 \pm 0,72$ vs. $2,43 \pm 0,78$ mg/dl; $p < 0,0001$). Por regresión lineal y logística múltiple, las asociaciones entre diuréticos y concentraciones de fósforo sérico o hiperfosfatemia (fósforo sérico $> 4,5$ mg/dl) mantuvieron las significaciones estadísticas tras ajuste con las principales variables contudentes. Como conclusión fue que el tratamiento con diuréticos en la enfermedad renal crónica se asocia a concentraciones más elevadas de fósforo sérico.²³⁻⁴³

Sin embargo una de las debilidades del estudio fue que no se estratificó con dosis y duración del tratamiento y no se puede evaluar el efecto dosis respuesta.²³⁻³¹⁻⁴³

En un estudio transversal realizado en nuestro Servicio, se encontró una asociación entre la dosis y el tiempo de administración de diurético de asa con el incremento de los niveles de fósforo sérico.

IV.JUSTIFICACION

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública a nivel mundial ya que afecta al 8-16% de la población mundial, de esta población 6% se encuentra en Estadio 3 y 11% en Estadio 4. ¹⁻⁶

Es conocido que conforme desciende el filtrado glomerular se elevan los niveles de fósforo sérico y de hormona paratiroidea, elevando la morbimortalidad en estos pacientes. El riesgo de muerte en los pacientes con nefropatía se incrementa hasta el 24% en Estadio 3 y en Estadio 4 es del 46%. ⁷⁻⁵⁰

Las concentraciones de fósforo sérico muestran una gran variabilidad en pacientes con ERC estadios 3-5 prediálisis, por lo deben existir factores de riesgo no tradicionales que pudiesen favorecer el desarrollo de hiperfosfatemia interfiriendo en los mecanismos de compensación de la excreción renal de fósforo. ⁸⁻¹²⁻¹⁴

Los diuréticos se utilizan con mucha frecuencia en la ERC, y estos medicamentos pueden afectar el metabolismo mineral. La furosemida, el cual es el diurético más utilizado en los sistemas de salud, aumenta la excreción renal de calcio y puede agravar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC. Sin embargo, el efecto de los diuréticos en el metabolismo del fósforo aún no está bien definido. ³⁵⁻³⁶⁻³⁸

Si bien el desarrollo de hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario en la ERC resulta multifactorial, la participación de la terapia farmacológica principalmente con diuréticos de asa aun es incierta. ²³⁻⁴⁰En estudios previos se demostró una mayor prevalencia de hiperfosfatemia en pacientes con ERC tratados con diuréticos de asa más

que con diuréticos tiazidicos, contribuyendo al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo en estos estudios no se consideraron otros factores que también pudiesen modificar los niveles de fósforo como lo es la presencia de acidosis metabólica, la deficiencia de vitamina D y el uso de quelantes de fósforo.⁴³

Por lo que resulta importante determinar si la dosis de diuréticos de asa contribuye de manera independiente a la elevación del fósforo sérico, con el fin de buscar otras alternativas terapéuticas que retrasen la aparición de hiperfosfatemia.

V. HIPOTESIS:

Hipótesis nula

La elevación de fosforo sérico en sujetos con ERC estadios 3b y 4 de KDIGO depende de la dosis del diuréticos de asa.

Hipótesis alterna

La elevación de fosforo sérico en sujetos con ERC estadios 3b y 4 de KDIGO no depende de la dosis del diuréticos de asa.

VI. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La elevación de fosforo sérico en sujetos con ERC estadios 3b y 4 de KDIGO depende de la dosis del diuréticos de asa?

VII. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la elevación de fosforo sérico depende de la dosis de diurético de asa en el manejo de la enfermedad renal crónica en estadios 3b y 4.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la influencia del tiempo sobre concentración de fosforo sérico.

OBJETIVOS SECUNDARIO:

Determinar ingesta habitual de fosforo en población con ERC estadio 3b y 4 mediante recordatorio de 24 horas.

VIII. MATERIAL Y METODOS

8.1. Tipo de Estudio

Cohorte prospectiva

8.2. Ubicación Temporal y Espacial

Pacientes incidentes y prevalentes con Estadios 3b y 4 de KDIGO de la consulta externa de Nefrología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un periodo comprendido de Mayo a Julio de 2016.

8.3. Criterios de Selección de la Muestra

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con ERC estadios 3b y 4 de acuerdo a la clasificación de KDIGO.
- Pacientes ingesta de fósforo de acuerdo al estadio de ERC
- Sin alteraciones en las pruebas de función tiroidea
- Diabéticos controlados
- Sin proceso infeccioso agudo en los últimos 3 meses

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Que durante el periodo de estudio modifiquen su ingesta de fósforo
- Que no tomen de manera adecuada el medicamento.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con proteinuria nefrótica
- Pacientes bajo tratamiento con algún inmunosupresor
- Embarazo
- Desnutrición moderada a severa o con obesidad
- Uso de algún quelante de fósforo

8.4 Calculo del tamaño de la muestra

Para la estimación del tamaño de la muestra se asumieron las siguientes premisas: error tipo I (alfa) de 0,05; potencia del estudio 80 %; mediante los datos obtenidos del estudio de Izakova se realizó el cálculo de diferencia de proporciones medias, de esta forma, el número mínimo de pacientes que debería ser incluido se estimó en 102 para obtener una diferencia del 25% entre los grupos, lo cual se considera una diferencia clínicamente significativa.

8.5 Definición de Variables

	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	Unidad de Medición
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Dosis de diurético de Asa	Dosis de fármaco que actúa inhibiendo el transporte de CNa-K-2Cl en el asa de Henle.	La dosis máxima para ERC es de 160 – 200 mg al día. La presentación a usar serán tabletas de 40 mg.	Cuantitativa discreta	mg/día
VARIABLE DEPENDIENTE				
Fósforo	Electrolito sérico 85% se encuentra almacenado a nivel óseo y el resto se encuentra en el espacio extracelular circulando en forma ionizada y esterificada.	La medición de la forma ionizada es mediante espectrofotometría. La concentración normal en todos los estadios de ERC de 2.5-4.5 mg/dl. Las muestras se tomaran con la técnica adecuada para evitar la hemolisis.	cuantitativa continua	mg/dl
Fracción excretada de fosforo (FEP)	La fracción que se excreta de fosforo después de la reabsorción del mismo.	Se cálculo mediante la fórmula: $(\text{fósforo orina} \times \text{creatinina sérica}) / (\text{fósforo sérico} \times \text{creatinina orina}) \times 100$, y el resultado fue expresado como porcentaje (%)	Cuantitativa continua	%
Reabsorción tubular máxima de fosforo	Es la reabsorción máxima de fosforo según el filtrado glomerular.	Se calcula mediante la fórmula: $\text{fósforo plasma} - (\text{fósforo orina} / \text{creatinina orina}) \times \text{creatinina sangre}$.	Cuantitativa continua	mg/dl
VARIABLES DE CONFUSION				
Hipocalcemia	Disminución de las concentraciones séricas de calcio. La calcemia está regulada por la PTH y la vitamina D.	Se define hipocalcemia cuando se encuentra una concentración sérica menor de 8.5 mg/dl y una concentración de calcio iónico menor de 0.7 mmol/L	cuantitativa continua	mg/dl mmol/L

Albumina	Es una proteína sintetizada en el hígado, mantiene la presión coloidosmótica del plasma e interviene en el transporte de fármacos.	La concentración normal en la sangre es de 3.5 a 5 g/dl y equivale a un 54.31 % de la proteína plasmática.	Cuantitativa continua	g/dl
Acidosis Metabólica	Es un trastorno ácido-base caracterizado por un consumo primario de los amortiguadores con una caída del bicarbonato en sangre.	Se caracteriza por un pH menor de 7.4 y bicarbonato menor de 22 mEq/L en gasometría de muestra venosa	Cualitativa nominal: Presente o ausente	
Alcalosis Metabólica	Es un trastorno ácido-base caracterizado por incremento del bicarbonato en sangres	Se caracteriza por un pH mayor de 7.45 y bicarbonato mayor de 25 mEq/L en gasometría de muestra venosa	Cualitativa nominal: Presente o ausente	
Estado nutricional	Es la resultante final del balance entre ingesta y requerimiento de nutrientes. Se puede inclinar hacia la desnutrición y hacia la obesidad.	DNT LEVE: IMC de 18.4 a 17 DNT MODERADA: IMC 16.9 a 16 DNT SEVERA: IMC menor de 16. NORMAL: IMC 18.5-24.9 SOBREPESO: IMC 25-29.9 OBESIDAD GRADO 1: IMC 30 – 34.9 OBESIDAD GRADO II: 35-39.9 OBESIDAD GRADO III: mayor a 40.	Cualitativa ordinal	IMC (índice de masa corporal)
Ingesta de fosforo	La ingesta diaria de fosforo es de 800 a 1500 mg.	Se calcula de acuerdo al estadio de la ERC: de 12-16 mg/kg/día.	Cuantitativa continua	mg/kg/día

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Previa aprobación por el comité de Ética se invitó a los sujetos a participar en el estudio el cual incluyó pacientes prevalentes e incidentes de la Consulta Externa de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con ERC estadio 3b y 4 con indicación de uso de diurético de asa ya sea para manejo del control de volumen, hipertensión arterial sistémica o control de hipercalemia, que cumplieron con los criterios de inclusión, que aceptaron participar en el estudio y que firmaron la carta de consentimiento informado. La dosis de diurético de asa se prescribió en base a los requerimientos de cada paciente para lograr el objetivo de indicación por el cual se prescribió el tratamiento.

Se tomaron los laboratorios al inicio que son los datos basales de niveles de fosforo sérico, pH, bicarbonato sérico, hormona paratiroidea y fosforo urinario, se les realizó la estimación de la ingesta de fosforo según cuestionario de recordatorio alimenticio de 24 horas para corroborar que la ingesta de fósforo sea la adecuada para el estadio; los que no cumplieron este requisito se excluyeron del estudio y se envió a control nutricional, otorgándole el tratamiento debido. Para vigilar la adherencia al tratamiento, se le otorgo a los participantes un pastillero con dosis de tratamiento 15 días, concluido este periodo se les pidió a los pacientes acudir nuevamente a consulta externa de Nefrología para toma de muestra sanguínea para determinación sérica de fosforo, calcio iónico, pH, bicarbonato y fosforo urinario, así mismo se les realizó recordatorio de ingesta de 24 horas para estimar nuevamente la ingesta de fósforo. Se le otorgó nuevamente el pastillero con tratamiento para 15 días después de los cuales acudieron nuevamente a la consulta externa de Nefrología para toma de nueva muestra sanguínea para determinación de fosforo, calcio iónico, pH, bicarbonato y fosforo urinario y nueva aplicación de cuestionario de recordatorio de 24 horas, posteriormente se inició el análisis estadístico.

8.6 Plan de análisis estadístico:

Análisis descriptivo: Se realizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo variable a estudiar. Para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizaron medidas de tendencia central y desviación estándar y para las de libre distribución medianas y rangos intercuartiles. Para variables cualitativas medidas de frecuencia.

Análisis bivariado: Se evaluó la significancia estadística de las variables a estudiar de acuerdo a los niveles de fosforo al inicio del estudio. Se utilizaron medidas de impacto de acuerdo al tipo de distribución; para variables cuantitativas T de Student o U de Mann y Withney y para variables cualitativas Chi 2 y riesgo relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95%.

El peso de cada variable predictiva se reportará mediante el coeficiente de regresión o beta y los resultados de significancia se reportaran mediante los exponentes de beta, así como, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Se realizó análisis de ANOVA para determinar la diferencia entre los niveles de fósforo sérico, calcio, Fracción Excretada de Fósforo (FEP), pH y bicarbonato, considerando como significativo un valor de $p \geq 0.05$. Se utilizó paquete estadístico SPSS 21.

8.7. Consideraciones éticas

Al tratarse de una cohorte prospectiva se obtuvo la información de manera inicial de los expedientes clínicos, previa autorización del paciente, respetando el compromiso de confidencialidad. Se invitó al sujeto a participar en el protocolo de investigación.

La propuesta y ejecución del presente estudio no viola la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud ni las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, se considera una investigación de riesgo mínimo. No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos establecidos por la declaración de la asamblea mundial del tratado de Helsinki, Finlandia ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

El principio de autonomía se respetó en esta investigación ya que las personas, decidieron libremente si participan o no y podían auto excluirse en el momento que ellos decidan sin que esto repercuta en la calidad de su atención médica.

IX.RESULTADOS

Se realizó un análisis de muestra por conveniencia (Tabla 1). Se incluyeron un total de 10 pacientes con edad promedio de 41 ± 9.4 años, de los cuales 8 fueron mujeres.

De todos los pacientes 4 se encontraban en estadio 3b y 6 pacientes en estadio 4. El valor promedio de creatinina sérica fue de 2 ± 0.46 mg/dl.

Los sujetos tenían una mediana de proteinuria de 1.1 g/24 hrs con un valor mínimo de 0.5 g/24 hrs y un máximo de 1.8 g/24 hrs. La dosis promedio de furosemide administrada fue de 56 ± 21 mg al día.

Tabla 1. Características demográficas y bioquímicas de la población de estudio

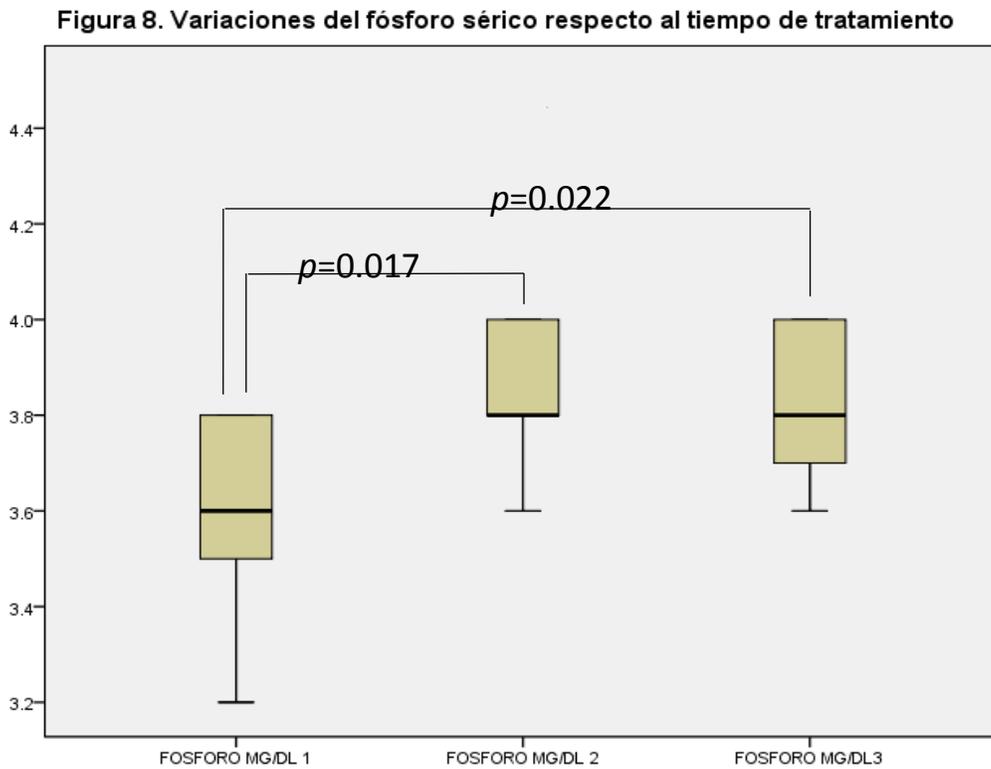
CARACTERISTICAS		n= 10
Edad (años)		41 ± 9.4
Género:		
Mujeres		8
Hombres		2
Estadio de la ERC:		
Estadio 3B		4
Estadio 4		6
Índice masa corporal (IMC) kg/m²		24.2 ± 1.3
Creatinina (mg/dl)		$2 \pm 0.46^*$
Proteinuria (g/24 hrs)		1.1 (0.5-1.8)
Dosis de furosemide (mg/24 hrs)		$56 \pm 21^*$
PTH inicial (pg/ml)		$119.3 \pm 26.4^*$
PTH final (pg/ml)		$161.5 \pm 86.6^*$

*Se muestra media y desviación estándar, mediana para variables de libre distribución

Los niveles de PTH inicial en promedio fue 119.3 ± 26.4 pg/ml y con una media final de 161.5 ± 86.6 pg/ml.

La ingesta estimada de fósforo por recordatorio de 24 horas fue en promedio 1056 mg, 1007 mg y 986 mg en 24 hrs, al inicio, a los 15 y 30 días respectivamente, lo que demuestra que aunque existió variación en la ingesta estimada del 3 al 5%, no hubo significancia estadística ($P > 0.05$).

Los niveles de fósforo sérico en promedio de 3.68 ± 0.37 mg/dl, 4.02 ± 0.53 mg/dl y 3.89 ± 0.35 mg/dl al inicio, a los 15 y 30 días. En el análisis bivariado (**Tabla 2**) se encontró diferencia significativa entre los niveles iniciales fósforo sérico y la determinación a los 15 días ($p=0.017$) y a los 30 días ($p=0.022$). Sin embargo, no hay diferencia entre los niveles séricos a los 15 y a los 30 días ($p=0.162$) (**Figura 8**).



La FEP fue de 18.9% \pm 10.13, 18.6% \pm 0.98 y 19.4% \pm 1.2 al inicio, a los 15 y 30 días respectivamente. Siendo esta diferencia significativa entre el valor basal y la toma a los 15 y a los 30 días (p:0.031 y 0.031 respectivamente). No existe diferencia entre los niveles a los 15 y a los 30 días (p= 0.09).

Tabla 2. Análisis bivariado de las variables de interés

	INICIO (1)	15 DIAS (2)	30 DIAS (3)	P
INGESTA DE FOSFORO MG/24 HRS	1056.2 \pm 167	1007.2 \pm 143	986.8 \pm 128	>0.05 *
NIVELES DE FOSFORO SERICO MG/DL	3.68 \pm 0.37	4.02 \pm 0.53	3.89 \pm 0.35	< 0.05**
FEP (%)	18.9 \pm 10.13	18.6 \pm 0.98	19.4 \pm 1.2	< 0.05 [¥]
PH SERICO	7.33 \pm 0.05	7.36 \pm 0.01	7.36 \pm 0.02	< 0.05 [°]
HCO3- SERICO	18.76 \pm 1.9	19.7 \pm 1.9	22.1 \pm 2.9	< 0.05 ^{&}
CALCIO SERICO MG/DL	9.1 \pm 0.26	9.2 \pm 0.12	9.1 \pm 0.28	> 0.05 [*]
CALCIO IONICO	0.89 \pm 0.14	0.95 \pm 0.15	0.99 \pm 0.54	> 0.05 [°]
PTH (pg/ml)	119.3 \pm 26.4		161.5 \pm 86.7	0.001

Valor de p obtenido mediante ANOVA. *1 vs 2: 0.276, 1 vs 3: 0.237, 2 vs 3: 0.178; **1 vs 2: 0.017, 1 vs 3: 0.022, 2 vs 3: 0.162; ¥1 vs 2: 0.031, 1 vs 3: 0.031, 2 vs 3: 0.099; °1 vs 2: 0.045, 1 vs 3: 0.054, 2 vs 3: 0.681; &1 vs 2: 0.001, 1 vs 3: 0.002, 2 vs 3: 0.012; *1 vs 2: 0.805, 1 vs 3: 0.798, 2 vs 3: 0.877; °1 vs 2: 0.137, 1 vs 3: 0.526, 2 vs 3: 0.104.

El promedio pH sérico en el seguimiento fue de 7.33 \pm 0.05, 7.36 \pm 0.01 y 7.36 \pm 0.02, al inicio, a los 15 y 30 días respectivamente, encontrando diferencia significativa entre los valores iniciales y la toma a los 15 y a los 30 días (p=0.045, p=0.05, respectivamente).

Existen diferencias significativas entre los niveles de bicarbonato sérico de manera inicial a los 15 y a los 30 días, encontrando diferencia significativa entre los grupos (p<0.05), aunque cabe mencionar que los pacientes se encontraban en tratamiento con bicarbonato de sodio, y que dos ellos ameritaron disminución de la dosis.

El calcio sérico promedio fue $9,1 \pm 0.26$ mg/dl, $9,2 \pm 0.12$ mg/dl y 9.1 ± 0.28 mg/dl, al inicio, a los 15 y 30 días sin existir diferencia significativa entre los grupos ($p > 0.05$)

La PTH fue al inicio de 119.3 ± 26.4 pg/ml y a los 30 días de 161.5 ± 86.7 pg/ml encontrándose diferencias significativas. ($p < 0.001$).

En el modelo de regresión lineal, el uso de diurético de asa, los niveles de bicarbonato sérico y la ingesta de fósforo influyeron en el incremento de los niveles séricos de fósforo a los 15 días de inicio de furosemide (**Tabla 3**). El incremento progresivo de los niveles de bicarbonato sérico explica el 64% de la elevación de fósforo sérico de manera significativa ($p = 0.063$, IC 95% $-0.006-0.168$).

Tabla 3. Regresión lineal de las determinantes de elevación de fósforo sérico a los 15 días

	P	IC	β
NIVELES HCO₃- SERICO	0.063	(-0.006- 0.168)	0.64
INGESTA DE FOSFORO	0.36	(-0.004- 0.002)	0.32

$r^2 = 0.28$

X. DISCUSION

El presente estudio se demostró que la dosis y el tiempo de tratamiento con diurético de asa (furosemide) en sujetos con estadios 3b y 4 de ERC de KDIGO influyen en la elevación de los niveles de fósforo sérico.

La ingesta de fósforo en la dieta es uno de los principales factores desencadenantes de hiperfosfatemia. En nuestro estudio se estimó la ingesta de fosforo por recordatorio de 24 hrs en cada una de las visitas, a pesar de ser una encuesta validada para determinar la ingesta diaria, tiene ciertas limitaciones: no considera el modo de preparación de alimentos, ingredientes de recetas tradicionales y marcas comerciales, además es difícil para los pacientes determinar de manera cuantitativa las cantidades consumidas, razón por la que una manera poco practica pero más fiable es que los pacientes se encuentren hospitalizados durante el seguimiento¹⁵.

La dosis de furosemide utilizada en promedio fue de $56 \text{ mg} \pm 24$ en 24 horas, 6 pacientes recibieron 40 mg/24 hrs y el resto 80 mg/24hrs, lo anterior en base a la respuesta clínica deseada. La dosis de furosemide recomendada en pacientes con ERC varía de 80 hasta 200mg/día³⁸, sin embargo, a pesar de haber utilizado dosis inferiores se obtuvieron las respuestas clínicas esperadas (control tensional, del edema y disminución del potasio sérico), esto tal vez condicionado a la variabilidad en la biodisponibilidad del medicamento que varía de un 12 hasta 112%¹⁵⁻³⁷⁻³⁸

Los niveles séricos de fósforo mostraron incremento significativo a los 15 y a los 30 días con respecto al valor inicial, corroborándose lo descrito en el estudio de Caravaca et al donde se asocia el incremento de los niveles de fósforo con el uso de diuréticos de asa²³⁻⁴³

Se observó además que el efecto máximo de furosemide sobre el fosforo sérico, bicarbonato sérico y FEP es a los 15 días y que dicho efecto no se mantiene a los 30 días en lo que respecta al fosforo sérico y FEP, esto pudiese explicarse por la saturación de receptores de fosforo en túbulo proximal por adaptación de la nefrona que contribuye a la retención de sodio después de la administración de furosemide y desarrollar tolerancia a los diuréticos. Otra probable explicación pudiese ser el incremento del efecto regulador de hormonas fosfatiuricas como lo es la PTH, cuyo incremento se aprecia a los 30 días de tratamiento con furosemide.³⁸

El fósforo por sí mismo, estimula de manera pos-transcripcional la síntesis y liberación de Hormona Paratiroidea.

Las FEP fueron en promedio: 18.9 %±10.3, 18.6 %±0.98 y 19,4%±19.4 al inicio, 15 y 30 días, la FEP inicial se encuentra incrementada como es esperado en ERC avanzada donde la TmP disminuye y la FEP aumenta. Sin embargo la reducción de la TmP es menor que la del FG, de forma que la relación TmP/FG aumenta y aparece hiperfosfatemia.²¹⁻²² Sin embargo se evidencia un disminución de la FEP a los 15 días con $P < 0.05$, que coincide con los hallazgos descritos por efecto del diurético de asa probablemente secundario a la producción de alcalosis metabólica crónica que incrementa la reabsorción tubular de fosforo urinario en el túbulo proximal.¹⁵⁻²⁴ Pero se observa un incremento de la FEP el día 30 de seguimiento, este hallazgo no ha sido completamente descrito se puede atribuir a que la reabsorción en el túbulo proximal por los cotrasportador de Na-Pi tipo II el cual es saturable y tiene su efecto mayor a las 2 semanas.¹⁵

Con respecto al estado acido base la variación en el ph de la toma inicial con respecto 15 y 30 días fueron significativas ($P < 0.05$). A diferencia de los niveles de bicarbonato sérico

en el que se evidencio que al inicio a los 15 y 30 días, son significativas ($P < 0.05$) incluso se observó alcalosis metabólica en 3 de los 4 pacientes que recibieron dosis de 80 mg/24 hrs con dosis estables de bicarbonato de sodio y en 1/4 de ellos fue necesario la reducción de dosis de bicarbonato de sodio que se prescribió previamente. Es efecto no se observó en pacientes con dosis de 40 mg en 24hrs, este mecanismo se puede hasta cierto punto atribuir a que el diurético de asa al llegar a la rama gruesa ascendente del asa de Henle y realizar el bloqueo del cotransportador Na/K/2Cl y la estimulación del canal epitelial de sodio (ENAC) provocan una disminución en la reabsorción de iones de cloruro y por lo tanto, aumenta la electronegatividad luminal de la nefrona distal.³⁷ El aumento de electronegatividad luminal produce “demasiada” pérdida de hidrógeno y los iones de potasio. Con el tiempo, el agotamiento de los cationes produce una alcalosis metabólica hipocalémica, lo que con el tiempo puede propiciar la estimulación del transportador Na-P e incremento de los niveles de fósforo.³⁴⁻³⁵

Se evidencio un incremento de la PTH final (161.5 ± 86.6) con respecto a la inicial (119.3 ± 26.3) con el uso de furosemide, observándose más acentuado en los que recibieron mayores dosis del mismo (80 mg/24hrs) lo que se encuentra descrito al ser la PTH el principal regulador hormonal del control renal del fosfato, inhibe su reabsorción tubular sobre todo en el túbulo contorneado proximal en nefronas yuxtamedulares del segmento S2.¹⁵

El incremento progresivo de los niveles de bicarbonato sérico explica el 64% de la elevación de fósforo sérico de manera significativa ($p=0.063$) a diferencia del uso de furosemide y la ingesta de fosforo.

Este estudio tuvo limitaciones. Primero el tamaño de muestra no permite realizar interacciones con otras variables de interés. Como ya se mencionó previamente fue difícil cuantificar la ingesta de cada sujeto debido a sesgo de memoria. Tercero a pesar de demostrarse incremento con la dosis de diurético, no pudo darse la dosis máxima del mismo para demostrar de manera contundente el efecto de la dosis sobre las variaciones en el fósforo sérico.

XI. CONCLUSIONES

En el presente estudio con pacientes con ERC estadios 3B y 4 bajo tratamiento de diurético de asa (furosemide) se observó que a pesar de que la dosis no es acorde con el estadio de la ERC hubo un incremento de los niveles de fosforo sérico a los 15 días de tratamiento, relacionado con la disminución de la FEP.

A mayor dosis de furosemide se produce mayor alcalosis metabólica lo cual puede incrementar concentración de fosforo sérico tiempo dependiente y la menor utilización de bicarbonato de sodio para alcanzar un equilibrio acido base. (en ciertos casos las dosis de furosemida se asociaron con un incremento progresivo del bicarbonato sérico)

Se requieren estudios con mayor número de pacientes para comprobar las tendencias observadas en este estudio.

Por lo anterior consideramos que los efectos del diurético en el metabolismo mineral pudiesen ser dosis y tiempo dependiente.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno F, Tapia-Yáñez T, Muñoz Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl*. 2010;31(1):7-11.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–2047.
3. Chronic kidney disease in the United States. 2015 USRDS Annual Data Report. Volume 2.
4. Cusumano Ana Maria and Gonzalez Bedat Maria Carlota. Chronic Kidney Disease in Latin America: Time to Improve Screening and Detection. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 594-600, 2008.
5. Saran R, Li Yi, Robinson B, Abbott K, Agodoa L, Ayanian J, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Cope E et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3)(suppl 1):Svii-Sviii
6. *Shahinian V, Hedgeman E, Gillespie B, Young E, Robinson B, et al.* Estimating Prevalence of CKD Stages 3-5 Using Health System Data. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(6):930-938.
7. Correa-Rotter R, Cusumano A. Present, Prevention, and Management of Chronic Kidney Disease in Latin America. *Blood Purif* 2008; 26: 90-94
8. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán J, Goicoechea M, Oliveras A, Portolés J. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(3):302-16.
9. National Kidney Foundation. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2013) 3.
10. Briones T, Couto G, Fernández Lucas, Rodríguez Mendiola N. Validación de la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología* 2011;31(6):677-82.

11. National Kidney Foundation. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1- S266.
12. Torregrosa J, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, Martínez I, Rodríguez Portillo M, Arenas L, González Parra E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrología* 2011;31(Suppl.1):3-32.
13. Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV y V (no en diálisis). *Nefrología* (2008) Supl. 3, 67-78.
14. National Kidney Foundation. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MB). *Kidney International* (2009) 76 (Suppl 113), Sv–Svi
15. Brenner B, Yu Alan, Skorecki K, Marsden P, Chertow G, Taal M. Brenner and Rector's the kidney. El sevier. 2012. 9th edition. Volume 1: 226-251.
16. Johnson R, Feehally J, Floege J. Comprehensive Clinical Nephrology. El sevier. 2015. 5ta edition: 14-27 /132-133.
17. Carvalho AB, Cuppari L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. *J Bras Nefrol* 2011;33(2):191-196.
18. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial* 2007;20(4):295-301.
19. Noori N, Sims J, Kopple JD, Shah A, Colman S, Shinaberger CS, et al. Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* 2010;4(2):89- 100. 8.
20. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:629-35.
21. Hruska K, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2008 July ; 74(2): 148–157

22. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J et al. Fibroblast Growth Factor-23 Mitigates Hyperphosphatemia but Accentuates Calcitriol Deficiency in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 2205–2215, 2005
23. Caravaca F, Villa J, García de Vinuesa E, Martínez del Viejo C et al. Asociación entre fósforo sérico y progresión de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2011;31(6):707-15.
24. Miyamoto K, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M et al. New aspect of renal phosphate reabsorption: the type IIc sodium-dependent phosphate transporter. *Am J Nephrol* 27:503-515, 2007.
25. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 56–65
26. Gutierrez O, Anderson C, Isakova T, Scialla J, Negrea L, Hyre Anderson A et al. Low Socioeconomic Status Associates with Higher Serum Phosphate Irrespective of Race. *J Am Soc Nephrol* 21: 1953–1960, 2010.
27. Barril-Cuadrado G, Puchulu M , Sánchez-Tomero J. Tablas de ratio fósforo/proteína de alimentos para población española. Utilidad en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2013;33(3):362-71.
28. Ferrari Mariela Angela. Estimación de la Ingesta por Recordatorio de 24 Horas. *Diaeta* vol.31 no.143 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jun. 2013.
29. Haubrock J, Nothlings U, Volatier JL, et al. Estimating Usual Food Intake Distributions by using the Multiple Source Method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. *J Nutr.* 2011;141:914-920.
30. Martín-Moreno JM, Gorgojo L. Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces metodológicas. *Rev Esp Salud Pública.* 2007;81:507-518.
31. Isakova T, Anderson Ch, Leonard M, Xie D, Gutiérrez O, Rosen L et al. Diuretics, calciuria and secondary hyperparathyroidism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1258–1265

32. Morimoto Y, Sakuma M, Ohta H, Suzuki A, Matsushita A, Umeda M, Ishikawa M et al. Estimate of dietary phosphorus intake using 24_h urine collection. *J. Clin. Biochem. Nutr.* July 2014. vol. 55 . no. 1: 62–66.
33. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31–38.
34. Segura J, Ruilope LM. Should diuretics always be included as initial antihypertensive management in early-stage CKD? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 392–396.
35. Michael E. Ernst, Pharm.D., and Marvin Moser, M.D. From. Use of Diuretics in Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:2153-64.
36. Reyes AJ. Diuretics in the therapy of hypertension. *Journal of Human Hypertension* (2002) 16 (Suppl 1), S78–S83.
37. Shankar, S. S. & Brater, D. C. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 284, (2003)
38. Sica Domenic A. Diuretic use in renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 8, 100–109 (2012).
39. Mathew S, Tustison k, Sugatani T, et al. The Mechanism of Phosphorus as a Cardiovascular. *J Am Soc Nephrol* 19: 1092–1105, 2008.
40. Fredric I. Coe, janet m. Canterbury, john j. Firpo, and eric reiss. Evidence for secondary hyperparathyroidism In idiopathic hypercalciuria. *The journal of clinical investigation* volume 52 january 1973.
41. Solbu M , Thomson P. Macpherson S, Findlay M et al. Serum phosphate and social deprivation independently predict all-cause mortality in chronic kidney disease. *BMC Nephrology* (2015) 16:194
42. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Crivaro M et al. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1575–1583.

43. Caravaca F, García-Pino G, Martínez-Gallardo R, Ferreira-Morong F, Luna E et al. Concentraciones más elevadas de fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada tratados con diuréticos. *Nefrología* 2013;33(4):486-94.
44. Elmgreen J, Tougaard L, Leth A, Christensen M. Elevated serum parathyroid hormone concentration during treatment with high ceiling diuretics. *Eur J. Clin. Pharmacol.* 18, 363-364 (1980).
45. Gutiérrez Orlando M. The Connection between Dietary Phosphorus, Cardiovascular Disease, and Mortality: Where We Stand and What We Need to Know. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 4: 723–729, 2013
46. McGovern A, Lusignan S, Vlymen J, Liyanage H, Tomson Ch, et al. Serum Phosphate as a Risk Factor for Cardiovascular Events in People with and without Chronic Kidney Disease: A Large Community Based Cohort Study. *PLoS ONE.*2013, 8(9): e74996.
47. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:519-30.
48. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:683-92.
49. Lionel S. Lim, MD, Howard A. Fink, D, Terri Blackwell, Brent C. et al. Loop Diuretic Use And Rates Of Hip Bone Loss, And Risk Of Falls And Fractures In Older Women. *J Am Geriatr Soc.* 2009 May ; 57(5): 855–862.
50. Shobeiri N, Adams M, Holden R. Phosphate: an old bone molecule but new cardiovascular risk factor. *Br J Clin Pharmacol* / 77:1 / 41.
51. Berndt TJ, Knox FG: Renal regulation of phosphate excretion. In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed., edited by Seldin DW, Giebisch GH, Raven, 1992.
52. Perez Lizaur Ana B, Palacios Gonzalez B. Sistema de alimentos equivalentes para pacientes renales. *Impresos trece. Edición 1. Distrito Federal. 2009.*



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ADULTOS)

**“DOSIS DE FUROSEMIDE COMO FACTOR DE RIESGO PARA ELEVACION DE FOSFORO SERICO EN
ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIOD 3B Y 4 DE KDIGO”**

Lugar y Fecha: Ciudad de México a _____ de _____ del 2016

Número de registro: _____

Se le invita a participar en el protocolo de estudio llamado **“Dosis de diurético de asa como factor de riesgo para elevación de fósforo sérico en Enfermedad Renal Crónica Estadio 3b y 4”**. Es importante que usted sepa que su participación es totalmente voluntaria y su decisión no repercutirá en la calidad de atención que recibe en este hospital.

Se sabe que las personas con Enfermedad Renal Crónica con función renal menor al 45% (como es su caso), tienen diversas alteraciones en el metabolismo de los huesos, entre ellas la elevación del fósforo en sangre. Esta elevación del fósforo puede ser causada por muchos factores como lo es la dieta y diversos medicamentos. Algunos estudios han asociado la elevación del fósforo en sangre con el uso de diurético de asa (medicamento que usted requiere para el control de la presión, para bajar sus niveles de potasio en sangre y/o para disminuir la hinchazón de sus pies). Por lo que es de utilidad saber si la dosis de diurético de asa contribuye a la elevación del fósforo en sangre, con el fin de tomar las medidas necesarias en el ajuste de su tratamiento con este medicamento.

Objetivo del estudio: Determinar si el incremento de fósforo en sangre (si es que lo llegase a presentar) depende de la dosis de furosemide.

Procedimientos: Se tomarán los siguientes datos de su expediente clínico: fecha de nacimiento, tiempo con Enfermedad renal, niveles de fosforo, calcio, hormona paratiroidea y fosforo urinario. Una vez iniciado el tratamiento con diurético de asa se le pedirá acudir a la consulta externa de Nefrología a los 7, 15 y 30 días posteriores al inicio de su tratamiento para toma de muestra de sangre (un tubo rojo con 3 ml de sangre tomada equivalente a una cuchara sopera) y 1ml de sangre para gasometría venosa equivalente a cucharilla cafetera) y de orina (recolección de orina de 24 hrs). Al mismo tiempo, se le realizara un cuestionario de recordatorio de 24 hrs, para estimar la cantidad de fósforo que está ingiriendo en su dieta.

Posibles Riesgos y Molestias: El riesgo que pudiese presentarse en cada toma sanguínea es la formación de un moretón y el dolor asociado al mismo el cual no repercutirá en sus actividades diarias. Es importante mencionar que usted invertirá aproximadamente 1 hora de su tiempo en cada visita, por lo que las citas se ajustaran en base a su horario.

Posibles beneficios: En caso de encontrarse que el diurético de asa incrementa los niveles de fósforo se considerara, en caso de ser posible, el uso de otro tipo de diuréticos; se realizara además el ajuste dietético pertinente. Cabe mencionar que usted puede abandonar el estudio en el momento que lo desee sin que esto repercuta en su atención por nuestro servicio en este hospital.

Privacidad y Confidencialidad: Se obtendrá la información que se encuentra en el expediente clínico y los datos obtenidos de sus muestras de sangre y orina quedarán guardados en su expediente clínico, se respetara el compromiso de confidencialidad de los datos obtenidos. Usted podrá solicitar información sobre los estudios que se hayan realizado y de los resultados obtenidos al final del estudio.

El material biológico (sangre y orina) será desechado por el laboratorio una vez realizadas las mediciones ya mencionadas.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas al estudio dirigirse a:

Investigador responsable: Dra. Paola Irene Medina Muñoz. Médico Residente del Departamento clínico de NefrologíaCMN SXXI. E-mail: irenememu@gmail.com y Dra. Fabiola Pazos Pérez Médico adscrito al departamento clínico de Nefrología CMN siglo XXI. E- mail: drapazos.nefro@gmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso bloque “B” de la unidad de congresos, colonia Doctores. México, DF., CP06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comisión.ética@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 2.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

“DOSIS DE FUROSEMIDE COMO FACTOR DE RIESGO PARA ELEVACION DE FOSFORO SERICO EN ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIOD 3B Y 4 KDIGO”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:.....N° DE PACIENTE.....
 NSS:..... FECHA DE NACIMIENTO:.....
 EDAD..... PESO:..... TALLA.....IMC.....
 GENERO: MASCULINO.....FEMENINO.....
 FILTRADO GLOMERULAR POR CKD-EPI:
 ETIOLOGIA DE LA ERC:
 DIABETES MELLITUS.....HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA.....
 OTROS.....
 TRATAMIENTO QUE RECIBE:
 IECA.....ARAII.....CALCIO ANT.....
 ESTATINAS.....ALOPURINOL.....FIBRATOS.....
 OTROS.....
 DOSIS DE FUROSEMIDE:.....
 FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO.....

LABORATORIO	INICIO	15 DIAS	30 DIAS
Glucosa/urea/creatinina			
Sodio/potasio/cloro			
Calcio sérico			
Fósforo sérico			
Vitamina D			
Hormona paratiroidea			
Ph/ pCO2/HCO3/			
Calcio iónico			
Albúmina			
Fosfatasa alcalina			
Calcio en orina			
Fosforo en orina			

ANEXO 3.

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

PACIENTE	Creatinina	Calcio 1	Fosforo 1	Ph/hco3 1	Fosforo urinario 1	Calcio ionico 1	Calcio 2	Fosforo 2	Ph/hco3 2	Fosforo urinario 2	Calcio ionico 2	Calcio 3	Fosforo 3	Ph/hco3 3	Fosforo urinario 3	Calcio ionico 3
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																

ANEXO 4.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CMNXXI ESPECIALIDADES -UMAE “DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”
SERVICIO NUTRICIÓN CLÍNICA ESPECIALIZADA EN NEFROLOGÍA

NOMBRE DEL PACIENTE _____ NSS _____
 Dx MEDICO _____ FECHA DE ING. _____
 TELEFONO PARTICULAR _____ FECHA DE VAL. _____
 GENERO _____ EDAD _____ CONSULTORIO _____

HISTORIA CLÍNICA

APP _____

 PA _____

RECORDATORIO DE 24 HRS

DESAYUNO	COLACIÓN	COMIDA	COLACIÓN	CENA
Hrs:	Hrs:	Hrs:	Hrs:	Hrs:

EXPLORACIÓN FÍSICA

SITIO	SIGNO O SINTOMA	DEFICIENCIA
CABELLO		
PIEL Y CARA		
CAVIDAD BUCAL		
EXTREMIDADES		
SISTEMA NERVIOSO		

ANTROPOMETRÍA Y COMPOSICIÓN CORPORAL

PARAMETRO	IDEAL	1ª intervención	2ª intervención	3ª intervención	4ª intervención
PESO ACTUAL					
PESO HAB.					
PESO IDEAL					
ESTATURA					
IMC					
CMB					
PCT					
PCB					
% DE GRASA					
MASA GRASA					
MASA MAGRA					
MASA M. T.					

FARMACOS

ALIMENTO	RACION	H.C	PROT	LIP
LECHE				
CARNE				
FRUTA				
VEGETALES				
C,H.P.				
LEGUMINOSAS				
GRASA				
AZÚCAR				
TOTAL Kcal.				

REQUERIMIENTO NUTRICIONAL:

--

DIAGNOSTICO. NUTRICIONAL

ARTURO JUÁREZ AGUILAR
ESPECIALISTA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

ANEXO 5.

CANTIDAD DE PROTEÍNAS Y FÓSFORO EN LOS ALIMENTOS TOMADO DE TABLAS DE RATIO FÓSFORO/PROTEÍNA EN ERC. NEFROLOGIA 2013;33(3):362-71.

Tabla 1. Ratio fósforo/proteína por cada 100 g de alimento crudo de fuentes orgánicas de

Grupo de alimentos	Proteína (g)	Fósforo (mg)	Ratio fósforo/proteína (mg)
LÁCTEOS Y DERIVADOS			
Leche de soja	3,2	47	14,68
Leche de almendra	14,5	280	19,31
Leche de vaca semidesnatada	3,2	85	26,56
Leche de vaca desnatada	3,3	88	26,66
Leche de vaca entera	3,06	92	30,06
Leche de cabra	3,4	103	30,29
Queso para untar bajo en calorías	14,2	150	10,56
Queso blanco desnatado	12,39	134	10,81
Requesón	12,31	150	12,18
Queso curado genérico	35,77	470	13,13
Queso fresco de Burgos	12,4	170	13,70
Queso Brie	17,2	303	17,61
Queso Cheddar	26	470	18,07
Queso Manchego	28,77	520	18,07
Queso Mozzarella	19,5	428	21,94
Queso Edam	20,7	462	22,31
Queso fresco de cabra	19,8	818	41,31
Queso para untar	15,63	754	48,24
Yogur desnatado sabor vainilla	5,3	132,2	24,94
Yogur desnatado sabor natural	4,3	109	25,34
Yogur desnatado sabor natural azucarado	4,5	123	27,33
Yogur entero con fresas	2,7	75	27,77
Nata líquida 18 % grasa	2,51	65	25,89
HUEVO			
Clara de huevo de gallina	10,5	15	1,42
Huevo de gallina entero	12,5	200	16
Yema de huevo de gallina	16,5	520	31,51
JAMÓN			
Jamón serrano ibérico	43,2	157,5	3,64
Jamón ibérico de bellota	33,2	191	5,75
Jamón serrano	28,8	167	5,79
Jamón serrano magro	28,6	190	6,64
Jamón cocido	19	239	12,57
CARNE VACUNA			
Lomo de ternera crudo con grasa separable	20,2	200	9,90
Solomillo sin grasa de ternera	20,19	210	10,40
Chuletas de ternera	17	200	11,76
Hígado	21,1	358	16,96
CERDO			
Lomo de cerdo	18	151	8,38
Chuleta	19	166	8,73
Solomillo	21	230	10,95
Hígado	21,4	350	16,35
AVE			
Ala de pollo con piel cruda	18,33	132	7,20
Pechuga de pollo con piel cruda	23,1	196	8,48
Pavo, pechuga con piel cruda	24,12	210	8,70
Pato entero	19,7	200	10,15
Pavo, muslo con piel crudo	18,9	211	11,16
CONEJO			
Conejo de granja	20,7	258,53	12,48
CORDERO			
Costilla	15,6	170	10,89
Chuleta de cordero	15,4	170	11,03

Continuación tabla 1. Ratio fósforo/proteína por cada 100 g de alimento crudo de fuentes

Grupo de alimentos	Proteína (g)	Fósforo (mg)	Ratio fósforo /proteína (mg/
PESCADOS, MARISCOS Y CRUSTÁCEOS			
Raya	20,56	155	7,53
Cangrejo	19,5	160	8,20
Pulpo	17,9	170	9,49
Langostino	22,44	215	9,58
Bacalao	18,2	180	9,89
Jurel	15,4	157	10,19
Camarón	17,6	180	10,22
Boquerón	17,6	182	10,34
Angula	16,3	170	10,42
Atún	22	230	10,45
Dorada	17	180	10,58
Congrio	19	202	10,63
Perca	18,6	198	10,64
Mero	19,4	210	10,82
Calamar	14	158,5	11,32
Chipirón	16,25	190	11,69
Merluza	11,93	142	11,90
Rodaballo	16,1	192	11,92
Bonito	21	254	12,09
Berberecho	10,7	130	12,14
Almaja	10,7	130	12,14
Palometa	20	250	12,5
Caballa	18,68	244	13,06
Trucha	15,7	208	13,24
Salmón	18,4	250	13,58
Abadejo	17,4	250	14,36
Pez espada	18	261	14,5
Anguila	19,97	310	15,52
Centollo	20,1	312	15,52
Vieira	12,48	195	15,62
Lenguado	16,5	260	15,75
Pescadilla congelada	11,75	190	16,1
Gallo	15,8	260	16,45
Rape	15,9	330	20,75
Mejillón	10,8	236	21,85
Percebe	13,6	312	22,94
Ostras	8,15	187,5	23,00
Sardinas	18,1	475	26,24
EMBUTIDOS			
Morcilla	19,5	80	4,10
Chorizo	27	270	10
Salchicha tipo Frankfurt	12,7	173	13,62

Tabla 2. Ratio fósforo/proteína por cada 100 g de alimento crudo de fuentes orgánicas de ori

Grupo de alimentos	Proteína (g)	Fósforo (mg)	Ratio fósforo/proteína (mg/g)
CEREALES			
Sémola de trigo	12,6	143	11,34
Masa de hojaldre cruda	4,85	57	11,75
Harina de trigo	10	120	12
Cereales a base de trigo y chocolate	8	100	12,5
Pasta alimenticia cruda	12,5	167	13,36
Arroz blanco	7	100	14,28
Pasta alimenticia integral cruda	13,4	258	19,25
Cereales de desayuno a base de muesli	10,3	288,7	28,02
Cereales de desayuno a base de maíz y trigo	6	170	28,33
Arroz integral	7,5	303	40,4
Cereales de desayuno a base de trigo, avena, maíz, miel y nueces	11	360,7	32,79
Almidón de maíz	0,26	13	50
LEGUMBRES			
Lentejas	24,77	256,04	10,33
Guisantes	21,6	330	15,27
Garbanzos	19,31	310	16,05
Judías pintas	23,58	407	17,26
Soja seca	35,9	660	18,38
Judías blancas	21,1	426	20,18
Habas secas	26,1	590	22,60
PAN			
Pan blanco de barra	8,3	90	10,84
Pan tipo baguette	9,65	110	11,39
Pan tipo hamburguesa	7,54	150	19,89
Pastel de manzana	3,5	87	24,85
FRUTOS SECOS			
Nuez	14	304	21,71
Pipa de girasol	27	651	24,11
Almendra	19,13	524,88	27,43
Avellana	12,01	333	27,72

Tabla 3. Ratio fósforo/proteína por cada 100 g de alimento crudo de fuentes alimenticias con

Grupo de alimentos	Proteína (g)	Fósforo (mg)	Ratio fósforo/proteína (mg/g)
BOLLERIA			
Palmera	5	50	10
Croissant	7,5	95	12,66
Galletas tipo María	7,08	90	12,71
Bollería, genérico	7	91	13
Galleta con chocolate tipo «cookies»	6,2	82	13,22
Donut	6,1	81	13,27
Galletas integrales	10	133	13,3
Ensamada	5,7	79	13,85
Croissant de chocolate	5,6	87	15,53
Galleta, genérico	6,76	124,42	18,40
Churro	4,6	108	23,47
Donut de chocolate	3,7	107,3	29
Magdalena	6,1	231	37,86
CHOCOLATES			
Chocolate negro con almendras	8,2	219	26,70
Chocolate con leche	9,19	261	28,40
Chocolate con leche y almendras	8,6	246	28,60
Chocolate blanco	8	230	28,75
Chocolate negro	4,7	181,33	38,58
SALSAS			
Mayonesa baja en calorías	1	1	1
Salsa boloñesa	8	79	9,87
Salsa barbacoa	1,8	20	11,11
Ketchup	3,4	40	11,76
Sopa de sobre sin reconstituir	10,99	194,4	17,68
Salsa bechamel	4,1	110	26,82
BEBIDAS Y REFRESCOS			
Limonada	0,5	11	22
Cava	0,2	7	35
Refresco sabor naranja sin gas	0,1	4	40
Cerveza sin alcohol	0,38	20	52,63
Cerveza oscura 8-9º	0,6	33,5	55,83
Vino rosado	0,1	6	60
Vino tinto	0,23	14	60,86
Cerveza con alcohol	0,5	55	110
Vino blanco	0,1	15	150
Refresco tipo tónica	traza	0	No aplicable
Coñac	0	0	No aplicable
Ginebra	0	0	No aplicable
Refresco sabor naranja con gas	traza	1	No aplicable
Sidra	traza	3	No aplicable
Ron	0	5	No aplicable
Whisky	0	5	No aplicable
Refresco sabor cola bajo en calorías (Coca-Cola light)	0	12	No aplicable
Refrescos sabor cola (Coca-Cola)	0	15	No aplicable
OTRAS FUENTES			
Bonito enlatado en aceite	26,23	200	7,62
Lasaña	6,3	93	14,76
Pizza precocinada	8,2	179	21,82
Albóndigas en conserva	6,8	243,2	35,76