



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHÁVEZ"

IMPACTO DE EL USO DE LOS QUELANTES DE FÓSFORO EN LA PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN ESTADIOS NO TERMINALES.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:
NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. OSVALDO CARLO SOSA URRUTIA

TUTORES DE TESIS

**DRA. MARTHA FRANCO GUEVARA
DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO**



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DE 2018



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.

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

DR. JUAN VERDEJO PARIS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

DRA. MARTHA FRANCO GUEVARA
TUTOR DE TESIS
INVESTIGADOR EN CIANCIAS MEDICAS "F"

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

DR. OSVALDO SOSA
ALUMNO DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por su inagotable apoyo y empuje para lograr cada nueva meta en las diferentes etapas de mi vida, a mis compañeros de residencia por compartir los momentos difíciles para que la carga se aligerara.

A mis maestros que compartieron su experiencia en mi paso por el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez.

A todo el personal del departamento de fisiología renal del Instituto especialmente a la Doctora Martha Franco Guevara por permitirme satisfacer la necesidad de búsqueda y generación de conocimiento durante la residencia, siendo esta Tesis el resultado de su guía y apoyo.

INDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	16
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	18
METODOLOGÍA	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema serio en la sociedad actual, esta asociada a un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad, así como a un costo elevado para la salud pública; datos obtenidos del Renal Data System de los EUA arrojaron que tan solo en el año 2003 se utilizaron alrededor de \$23 billones de dólares para cubrir los costos de la atención médica directa de los pacientes en estadios terminales de la enfermedad renal crónica [1]. A medida que va disminuyendo la tasa de filtración glomerular en la población afectada, van apareciendo las complicaciones metabólicas que se han asociado a la enfermedad renal: tales como el aumento de factores inflamatorios, niveles anormales de apolipoproteínas, el aumento en homocisteína plasmática, estados de hipercoagulabilidad, anemia, así como cambios a nivel cardiovascular, como la hipertrofia ventricular, calcificación arterial, disfunción endotelial, etc; encontrando un incremento en el riesgo de desenlaces como son: hospitalizaciones, riesgo de muerte por todas las causas y riesgo de muerte cardiovascular [1]. Dentro del espectro de complicaciones encontramos las propias de la enfermedad mineral ósea, que comienzan desde estadios tempranos de la enfermedad renal. Existe evidencia, de un incremento de la excreción de fósforo urinario tan temprano como en estadios KDOQI 2, estos mecanismos compensadores hacen que los niveles séricos de fósforo se mantengan dentro de la normalidad, siendo hasta depuraciones menores a 30ml/min cuando la se presenta hiperfosfatemia [2]. En cuanto al metabolismo del fósforo se conoce la relación entre niveles séricos anormales presentes en enfermedad renal, con diversos marcadores de daño cardiovascular (hipertrofia ventricular izquierda, calcificación vascular), así como riesgo de muerte, siendo consideradas las alteraciones del metabolismo calcio fósforo como un factor de riesgo cardiovascular no tradicional [2]. A pesar de estas asociaciones, aun no se tiene claro si los niveles de fósforo representan solo la consecuencia de la disminución en la

capacidad de su filtrado a nivel glomerular, o también juega un papel como una sustancia que contribuye a incrementar el deterioro de la función renal. De ser este último el caso, habría posibilidad de que el uso de quelantes de fósforo en estadios tempranos de enfermedad renal pudiera tener un efecto benéfico en la progresión de la misma.

Antecedentes: Se conoce que bajo condiciones normales, el manejo renal del fósforo regula estrechamente su excreción para mantener un balance neutral, y existen diferentes mecanismos moduladores que participan tanto en condiciones normales como cuando la filtración glomerular desciende [1]. Entre los moduladores del manejo del fósforo más estudiados se encuentran: la hormona paratiroidea (PTH), el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23) y la vitamina D entre otros. [3] A medida que la filtración glomerular disminuye, las nefronas residuales reducen la reabsorción de fósforo para mantener un balance neutro; en este sentido se ha demostrado que incluso en condiciones de un deterioro leve de la función renal existe un incremento significativo de los niveles séricos de FGF23 el cual tiene efecto regulador sobre el metabolismo del fósforo y la vitamina D [4]. En sujetos sanos el FGF23 es secretado por los osteocitos en respuesta a las cargas de fósforo en la dieta, así como por el incremento en los niveles de la 1,25-dihidroxitamina D (1,25D). Entre sus efectos la FGF23 estimula la fosfaturia mediante disminución en la expresión del co-transportador sodio-fósforo promoviendo una menor reabsorción a nivel tubular proximal, además de contribuir a la reducción en los niveles de 1,25D y PTH [4]. En pacientes con ERC los niveles de FGF23 se incrementan como una respuesta compensadora para mantener el balance de fósforo a medida que la capacidad renal para su excreción va disminuyendo [23]. También se ha demostrado el efecto fosfaturico de hormonas como la PTH que incrementan la fracción excretada de fósforo [4]. Como consecuencia de estos mecanismos, se logra mantener niveles de fósforo considerados “normales” hasta estadios tardíos de la enfermedad renal (Tasas de filtración glomerular menores a 30mil/min)

[37-39]. En algunos estudios poblacionales se ha encontrado que la hiperfosfatemia se presenta hasta en un 50% de los pacientes en diálisis y alrededor de 8% en pacientes con estadio IV [13], en ese sentido, en la práctica clínica actual no se realiza una mayor intervención en cuanto al metabolismo mineral hasta que comienza a existir una alteración de los rangos hasta ahora considerados como normales y hablando específicamente del fósforo podemos encontrar diversas recomendaciones en cuanto a metas dependiendo cual guía de práctica clínica sea consultada, esta variabilidad y falta de consenso en cuanto a los valores deseados en el mundo de la nefrología puede ser un indicador de la falta de conocimiento que aún se tiene respecto al tema .

En cuanto a las consecuencias de la elevación del fósforo, diversos estudios observacionales realizados en cohortes de pacientes en diálisis han relacionado su aumento con una disminución en la supervivencia [40-41], también estudios "in vitro" y modelos experimentales han demostrado la activación de la secreción de PTH y FGF23 inducida por este mineral, que se ha relacionado con la calcificación vascular y de tejidos blandos [5]. Desde hace tiempo se identificó el hiperparatiroidismo secundario como una complicación frecuente en los pacientes con ERC, el cual se caracteriza por un aumento en la secreción de PTH e hiperplasia glandular. Aunque los mecanismos moleculares y celulares que regulan la proliferación celular son poco comprendidos, se acepta que el mecanismo de progresión en la hiperplasia de la paratiroides es facilitada por los mismos factores asociados a la uremia, que aumentan la secreción de PTH tales como: la disminución en la concentración de calcio, disminución en los niveles de vitamina D y un aumento en los niveles de fosfato, que en conjunto así como en forma individual estimulan la proliferación celular en la paratiroides [6]. Resulta relevante que inclusive en ausencia de uremia estos factores promueven hiperplasia a nivel de paratiroides como lo demostró el grupo de Canalejo et al. mediante un modelo en el que se utilizaron ratas Wistar macho sanas a las cuales se les administro una dieta estándar previo al periodo experimental y posteriormente fueron divididas

en tres grupos : (1) **HPD**: Dieta alta en fósforo (0.6% Ca, 1.2% P), (2) **LCD**: dieta baja en calcio (0.2% Ca, 0.6% P) y (3) grupo control (0.6% Ca, 0.6% P); a todas las ratas se les alimento con 12 g al día de la dieta acorde a su grupo con acceso libre a agua, para estudiar el curso temporal en el que aparecían cambios relacionados a hiperplasia paratiroidea además evaluaron también cambios bioquímicos (niveles de PTH, calcio ionizado, fosfato, etc); los animales se sacrificaron los días 0,1,3,5,10 y 15 posterior al inicio del periodo experimental (cada grupo de dieta consistido en 20-25 ratas); Dentro de cada grupo se realizaron subgrupos de 6 ratas, en algunos de estos se realizaron manipulaciones que consistían por ejemplo, en administrar nuevamente la dieta control, con el fin de determinar si existía reversión a valores basales tanto de concentración de PTH como en proliferación celular. Una vez concluido el periodo experimental de acuerdo a cada subgrupo los animales fueron sacrificados obteniendo suero para análisis bioquímicos y tejido paratiroides para su observación al microscopio mediante análisis del ciclo celular (se estimó el grado de proliferación celular mediante determinación por citometría de flujo del número de células en fase S del ciclo celular, así como la expresión de receptores sensibles a calcio y receptores de vitamina D). Los autores encontraron que por el solo hecho del cambio en el contenido de la dieta tanto en el grupo de HPD como en LCD hubo un aumento tanto en la PTH como en la proliferación celular, sin embargo se encontró que desde el día 1 en el grupo de HPD hubo presencia de estimulación en la proliferación celular mientras que en el grupo de LCD, estos cambios se empezaron a observar hasta el 5° día [6].

En ensayos en humanos también se ha evidenciado el impacto de dietas ricas en fósforo con el aumento de los niveles de FGF23 circulante, tal como lo mostró el grupo de Gutierrez et al [7], donde buscaron examinar los efectos de los aditivos de fosfatos en la dieta sobre marcadores de metabolismo mineral para lo cual reclutaron a 10 individuos sanos a los cuales se les administro durante una semana una dieta que contenía

1000mg de fósforo al día (dieta baja en aditivos) inmediatamente seguido por una dieta que contenía los mismos alimentos pero adicionada con fosfatos (606 ± 125 mg mayor que la dieta baja en aditivos) encontrando que posterior a una semana de exposición a la dieta alta en aditivos, hubo una elevación significativa de los niveles séricos de FGF23, osteopontina y osteocalcina respecto a los valores en la dieta baja en fósforo. Estos estudios muestran la relevancia del contenido de fósforo en la dieta, ya que se considera que la dieta occidental se es alta en fósforo; por lo que pacientes con algún grado de ERC podrían verse beneficiados de intervenciones dietéticas, con el fin de evitar un incremento en los niveles circulantes de FGF23.

La importancia de la FGF23 en el desarrollo de enfermedad vascular ha quedado evidenciada en diversos estudios, por ejemplo Singh et al [36] demostraron que el FGF23 estimula la secreción hepática de marcadores inflamatorios como la IL-6 y la proteína C reactiva. Estos hallazgos sustentan la contribución que tiene la FGF23 al estado de inflamación crónica que caracteriza a la enfermedad renal. Otro ejemplo es el análisis realizado en el "Accelerated Mortality on Renal Replacement " (ArMORR); en este estudio de cohorte prospectivo se incluyeron 10,044 pacientes que iniciaron tratamiento de hemodiálisis en alguno de los centros en EUA, operados por Fresenius Medical Care North America en 2004 y 2005. Todos los sujetos fueron seguidos durante un año (excepto por aquellos que murieron (15%), recibieron un injerto (3%), que recuperaron la función renal (4%), o fueron transferidos a otra unidad fuera de Fresenius (12%). Se obtuvo información clínica de manera prospectiva que incluía datos demográficos, comorbilidades, análisis bioquímicos, etc. Este grupo de investigadores examinó la mortalidad de acuerdo a los niveles de fósforo basales en el total de la cohorte. Posteriormente en un estudio de casos y controles, definiendo como casos aquellos que murieron durante el primer año de hemodiálisis y controles aquellos que sobrevivieron. Se analizaron la relación entre la mortalidad con los niveles basales de FGF23, asignando de forma aleatoria 50 casos y 50 controles dentro de cada cuartil, incluyendo para el

análisis final 200 casos y 200 controles, se hicieron ajustes en modelos estadísticos multivariados para evitar confusores (edad, sexo, etnia, comorbilidades, medicación, etc). Entre los resultados relevantes encontraron que para el fósforo basal tomando en cuenta a todos los sujetos estudiados (10, 044); los pacientes que se encontraban en el cuartil más alto (5.5 mg/dL) tenían un mayor riesgo de mortalidad (HR 1,2; 95% IC 1.1 a 1.4). De igual manera al analizar los niveles de FGF23, estos fueron significativamente mayores en los casos que en los controles (2260 vs 1406 unidades de referencia por mililitro, $P < 0.001$), por lo que se puede concluir que el aumento en los niveles de FGF23 se encuentran asociados de forma independiente con un aumento en la mortalidad en aquellos pacientes que inician hemodiálisis, por lo que se plantea que esta molécula pudiera utilizarse como una guía de manejo para el balance de fósforo en pacientes con ERC [8].

Diversos ensayos clínicos han relacionado las alteraciones en el metabolismo del fósforo con marcadores de daño cardiovascular como es la disfunción endotelial [9]; al respecto, el grupo de Onufrak Sj et al, determino la asociación entre los niveles de fósforo con el engrosamiento de las capas íntima y media carotídea en 13,240 sujetos de entre 45-64 años sin antecedentes conocidos de enfermedad coronaria, evento vascular cerebral o enfermedad renal. Se encontró una asociación significativa entre el fósforo con la edad, el género femenino, la presencia de diabetes mellitus, la hipertensión y los niveles de fibrinógeno ($p < 0.0001$ para cada uno); Sin embargo no se observó asociación con la filtración glomerular (estimada mediante la fórmula MDRD). Al realizar un ajuste para edad y sexo hubo una diferencia significativa en el promedio del grosor de la íntima-media carotídea con una variación de 0.718 a 0.736 mm al comparar aquellos en el quintil más bajo de fósforo vs el más alto [10], por lo que nuevamente se sugiere la importancia del balance de fósforo independientemente de otras comorbilidades.

Otro de los factores relevantes en el metabolismo mineral óseo en pacientes con ERC es la calcificación vascular. Se conoce que la calcificación arterial coronaria **CAC** (medida mediante realización de TAC cardiaca para obtener el score de calcio) se correlaciona con el grado de la aterosclerosis y por lo tanto con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares; los cuales son más frecuentes en los pacientes urémicos; sin embargo, la prevalencia también es mayor en aquellos pacientes que aún no requieren de tratamiento dialítico, tal como se demostró por Russo D. et al.; en éste estudio: se compararon pacientes con ERC no terminal contra un grupo control (que incluyo: voluntarios sanos, o con hipertensión esencial, todos con función renal normal). Tanto los pacientes como los controles se encontraban asintomáticos, sin historia previa de infarto al miocardio, cirugía, o angioplastía coronaria; además se excluyeron pacientes diabéticos. Para el análisis final incluyeron 85 pacientes y 55 controles, encontrando CAC en el 40% de los pacientes vs 13% de los controles, con un score de calcio de 422 ± 634 en pacientes y de 43.9 ± 33 en los controles [11]. Nuevamente la presencia CAC en ERC no terminal sugiere que existen alteraciones relevantes en el metabolismo mineral desde etapas tempranas de la enfermedad renal y por lo tanto los pacientes podrían beneficiarse de alguna intervención desde esos estadios que pudiera impactar en la calcificación vascular, en especial ahora que la evidencia apunta al rol del fósforo en el proceso de calcificación.

Para intentar tener mayor entendimiento del proceso de calcificación se ha comenzado a estudiar diversos factores que contribuyen a la misma y nuevamente se observa que el fósforo juega un papel primordial, por ejemplo Mathew et al. [25] reportaron un estudio en células de músculo liso vascular provenientes de aortas humanas con aterosclerosis. Se encontró que la mineralización de la matriz extracelular estaba en relación a la concentración de fósforo en el medio de cultivo. Además también observaron que en ratones urémicos, la hiperfosfatemia se relacionó con la

mineralización aórtica, efecto que se previno mediante el uso de quelantes de fósforo por vía oral.

Se ha planteado que niveles altos de fosfato pueden llegar a producir enfermedad cardiovascular (ECV) a través diversos mecanismos. Por ejemplo la inactivación de Klotho o del FGF23 en ratones promovió desarrollo de ECV, y se ha sugerido que el fosfato extracelular sirve como un modulador de los niveles de diversos factores circulantes que intervienen en la ECV, tales como klotho, fosfatoninas como FGF23, efectos sobre PTH y calcitriol [26].

Se sabe que la calcificación vascular es un proceso activo promovido por células de músculo liso vascular (CMLV) [45], en respuesta a una elevada concentración de fósforo extracelular las CMLV se diferencian y sufren una reprogramación osteo/condrogénica [46], que involucra un aumento en la expresión de transportadores de fosfato dependiente de sodio tipo III PiT1 [47] así como la expresión de diversos factores de transcripción osteoblastica [48,49], es relevante que el aumento de estos marcadores se ha podido identificar desde etapas previas a la aparición de calcificación vascular [50] y específicamente se han observado en los vasos sanguíneos de pacientes con ERC, en este sentido, se encontró que los vasos sanguíneos de pacientes en diálisis son más propenso a presentar calcificación de la capa media comparado con los de individuos sanos [51].

Aunque aún falta información sobre el complejo proceso de interacciones que contribuyen en el proceso de calcificación vascular, desde hace tiempo se encontró que en las CMLV había expresión del receptor de mineralocorticoides (RM) [52] y que la estimulación de este receptor por la aldosterona, desencadena una señalización que promueve la remodelación osteogénica [52-57], por lo que se piensa que el hiperaldosteronismo en la ERC contribuye a desencadenar el proceso de señalización osteo/condrogénica.

Se sabe que otros tejidos extra adrenales son capaces de sintetizar esta hormona y que las células vasculares en especial las endoteliales son capaces de expresar la sintasa de aldosterona CYP11B2 [58], que si bien, la relevancia fisiológica de esta sintasa en la patología vascular está aún en estudio, ya se ha demostrado que en las placas de ateroma en humanos, existe un aumento en la expresión de esta [59]. En cuanto a su relación con el fósforo, el grupo de Alesutan et al. [60] demostró in vitro que una concentración alta de fosfato en el medio, favorecía el aumento de la expresión de la sintasa de aldosterona en células de músculo liso provenientes de aorta humana.

Dentro del espectro desenlaces duros, diversos estudios epidemiológicos han examinado asociaciones entre eventos cardiovasculares y los niveles de calcio, fósforo, hormona paratiroidea en una población de pacientes en diálisis [27-29]. La asociación entre hiperfosfatemia con desenlaces cardiovasculares y muerte, persistieron en los estudios, incluso posterior a ajustes para comorbilidades y biomarcadores comúnmente medidos. Incluso estudios realizados en poblaciones con ERC en estadios tempranos han arrojado hallazgos similares a los observados en pacientes con ERC terminal. En estos pacientes se ha asociado los niveles de fosfato con una progresión más rápida de la ERC, así como calcificación cardiaca, ECV y muerte [31-33], inclusive existen estudios que muestran valores de fosfato considerados “normales”. Al respecto podemos mencionar el “Framingham Offspring Study”, cuya cohorte fue de más de 5000 hombres y mujeres jóvenes con una edad media de 44 años al momento de ser incluidos, a quienes se les dio seguimiento hasta por 16 años. Posterior al ajuste del análisis para filtración glomerular, excreción urinaria de proteínas, proteína C reactiva y factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, los niveles de fosfato se asociaron a ECV incidente, al grado que los participantes con niveles ≥ 3.5 mg/dl presentaban riesgo 1.55 veces mayor que aquellos con niveles ≤ 2.8 mg/dl.

También se ha comenzado a explorar la relación entre enfermedad renal y daño microvascular, Mehta et al [61] demostraron en una cohorte de individuos con ERC estadio 2-4, que un nivel más elevado de fósforo estaba significativamente asociado a una retinopatía más severa y a un diámetro venular retinal mayor, independientemente de los factores de riesgo clásicos para enfermedad vascular retiniana como hipertensión y diabetes. Más recientemente otro estudio prospectivo en el que se estudiaron 3919 individuos del Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) y 3544 individuos en el Beaver Dam Eye Study (BDES) población que se caracterizó por una baja prevalencia de ERC, se encontró que el tener un nivel más alto de fósforo, aun dentro de los rangos normales, se asoció con la presencia de retinopatía en individuos con diabetes [62].

Sin embargo pese a las evidencias actuales, aún no se ha podido relacionar de forma contundente al fósforo y otras moléculas (ej. FGF23) con toxicidad renal directa; tampoco si las variaciones dentro de niveles normales tienen un impacto sobre la función renal y mortalidad. El grupo de Kestenbaum et al. exploró la relación entre los niveles de fósforo y la mortalidad en pacientes con ERC que aún no requerían diálisis, para lo cual estudio a una población de veteranos del "Northwest Veteran Integrated Service Network"; los sujetos en la población seleccionada tenía diagnóstico de ERC definido como dos mediciones anormales de creatinina (≥ 1.2 mg/dL para mujeres y ≥ 1.5 mg/dL para hombres) durante el seguimiento de la consulta ambulatoria con al menos 6 meses pero no más de 2 años entre las tomas; se tomó la fecha de la segunda toma anormal como fecha de inclusión al estudio; los valores basales para las diferentes variables de interés se tomaron como el promedio ponderado en tiempo, que fue calculado con los valores obtenidos durante los 18 meses previos al inicio de estudio. Se utilizaron modelos proporcionales de COX para estimar relación entre los niveles de fósforo y cada desenlace de interés, así como posibles confusores como edad, raza, género, comorbilidades previas, medicamentos y hemoglobina. Sin embargo no se tomaron en cuenta los

niveles de fósforo, solo en casos de lesión renal aguda. Al final se incluyeron para el análisis 6730 pacientes, el 67.4% de los cuales fueron catalogados con ERC etapa 3 con una creatinina basa media de 1.7mg/dL; de estos pacientes 3940 tenía al menos una medición de los niveles de fósforo durante el periodo basal. Los pacientes se agruparon de acuerdo a la filtración glomerular estimada y se dividieron los niveles de fósforo en quintales (alto, bajo y 3 quintiles intermedios). Para un mismo valor de filtración glomerular, aquellos con un nivel de fósforo en el quintil más elevado del grupo, presentan una mayor mortalidad por todas la causas, a pesar que aun los niveles se encuentren dentro de los valores considerados como “normales”, [15]. Por otra parte, en pacientes pre diálisis se ha encontrado una asociación entre el nivel plasmático de fósforo al inicio de los cuidados pre diálisis y la perdida de función renal durante el seguimiento, con una mayor pérdida de filtración glomerular a través del tiempo cuando el nivel de fósforo inicial era más elevado [16].

Más recientemente en pacientes trasplantados, Mekhi et al. [44] realizaron un sub análisis de 3138 participantes que tuvieron una determinación de fósforo de la cohorte en el estudio “The Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplatation” (FAVORIT) en donde encontraron que por cada incremento de 1mg/dL de los niveles séricos de fósforo hubo un mayor riesgo para presentar falla del transplante (HR, 1.36; 95% CI, 1.15-1.62) y de un aumento en el riesgo de mortalidad (HR, 1.21; 95% CI, 1.04-1.40).

En algunos ensayos se ha buscado investigar el impacto del uso de quelantes de fósforo en enfermedad renal estadios III-IV en los cuales parece haber una relación entre el uso de quelantes con una reducción en mortalidad por todas las causas, sin embargo no se ha podido establecer de forma contundente su impacto en la progresión de la ERC [17]. En estudios de experimentales se ha encontrado que el FGF23 estimula la producción de moléculas de adhesión en cultivos celulares, en mayor grado cuando el medio de cultivo es alto en concentración fósforo [18]; se ha propuesto que un monitoreo del FGF23 pudiera llegar a identificar aquellos

pacientes con estadios no terminales de ERC y niveles normales de fósforo que pudieran llegar a beneficiarse de una intervención temprana que pudiera retardar el desenlace clínico [24]. En su últimas reuniones los comités de los organismos Kidney Disease Improving Global Outcomes [42] y el National Institute for Health and Care Excellence [43] han agregado recomendaciones de bajo grado en realizar maniobras encaminadas a contrarrestar el aumento progresivo de los valores de P mediante terapia nutricional y quelantes de fósforo desde FG menores a 45 - 30 mL/min/1.73 m², sin embargo no existe información suficiente para establecer de forma contundente si el control temprano del balance de fósforo PTH y FGF23, puede tener un impacto sobre la enfermedad renal en pacientes con ERC no terminal.

2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Conocer si el uso de quelantes de fósforo en estadios de enfermedad renal III-IV retrasa la tasa progresión de daño renal en ratas con nefrectomía parcial (nefrectomía con disminución del 50 % en el riñón remanente).

JUSTIFICACIÓN:

La enfermedad renal es un problema de salud pública que ha adquirido proporciones catastróficas [19]; entre las alteraciones metabólicas inherentes a la enfermedad renal se encuentra el incremento de PTH y FGF23, desde estadios tempranos de disminución de la filtración glomerular y por consecuencia alteración en el manejo, del balance de fósforo [20] el cual como se mencionó previamente parece tener un papel activo en los mecanismos de lesión renal y vascular; sin embargo no existe evidencia suficiente que apoye que la corrección de las alteraciones metabólicas del fósforo en estadios tempranos, pueda tener algún impacto en el curso y progresión de la enfermedad renal. Específicamente alteraciones histológicas, así como modificar la morbimortalidad. Por lo anterior, es relevante estudiar si la administración de quelantes de fósforo en estadios

tempranos de enfermedad renal pudiera contribuir a retrasar la progresión de la insuficiencia renal a estadios terminales, así como disminuir otros efectos adversos de las alteraciones del metabolismo mineral, como la osteodistrofia renal y calcificación vascular [21].

2.5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer si el uso de quelantes de fósforo en estadios tempranos de enfermedad renal crónica se relacionan con un retraso en la progresión de la misma mediante medición de marcadores de progresión (Creatinina, BUN, proteinuria) y cambios histológicos.

Objetivos específicos:

Conocer si el uso de quelantes de fósforo en estadios tempranos de enfermedad renal se relacionan con:

- Cambios en marcadores de metabolismo mineral (fósforo, fosfaturia, calcio)
- Cambios hemodinámicos (monitoreo de tensión arterial).

HIPÓTESIS:

El uso de quelantes de fósforo desde estadios tempranos de enfermedad renal previene su progresión.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se plantea la realización de un estudio de investigación básica, mediante un modelo de nefrectomía de 1 riñón y disminución del 50 % del riñón remanente, para lograr una reducción de 3/4 de la masa renal; estudio experimental, longitudinal, analítico y prospectivo.

METODOLOGÍA

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de fisiopatología renal, se seleccionaron un total de 21 ratas Wistar macho con un peso de 200-300g al inicio del estudio. Se tomaron 16 ratas para el grupo experimental (sometidas a reducción de masa renal) distribuyendo 8 ratas en el grupo experimental y 8 en el grupo placebo, se dio seguimiento a un grupo de 5 ratas a las que no se les realizó reducción de masa renal como controles normales. Se mantuvieron en jaulas con una temperatura de 25°C, durante todo el seguimiento. Se midieron características basales antes de la nefrectomía (semana cero) y posteriormente cada dos semanas (peso, tensión arterial, creatinina, BUN, calcio, fósforo, fosfaturia, proteinuria, creatininuria). A ambos grupos se les administró diariamente 30 g de alimento por cada rata, así como agua ad libitum. Posterior a las mediciones de la semana 2, se inició la maniobra experimental: el grupo activo recibió una dieta mezclada con sevelamer a dosis de 3% de la dieta y al grupo placebo se le proporcionó dieta con 3% de celulosa en polvo como vehículo [22]. Se hicieron mediciones cada 2 semanas hasta llegar a la semana 16.

Reducción de la masa renal

Bajo anestesia general con isoflurano, se efectuó una incisión media para la remoción del riñón derecho y 50 % de la masa renal del riñón izquierdo por medio de ligadura de la arteria renal posterior izquierda.

Medición de presión arterial:

Se midió la presión arterial sistólica en ratas conscientes, colocadas en una jaula de restricción y mediante pletismografía con un manguillo colocado en la cola de la rata y con traducción de la presión a una gráfica en un polígrafo (Narco Biosystems USA).

Recolección de orina de 24 hrs:

Las ratas se colocaron en jaulas metabólicas con agua y comida ad libitum y se recolectó la orina.

Mediciones de variables séricas

Se obtuvo 1.5ml de muestra de sangre de la arteria caudal.

Análisis Estadístico:

Los datos se expresaron como promedio \pm EE. Las comparaciones entre grupos activo y placebo durante el seguimiento se efectuaron mediante la prueba T de student, la comparación de las medida basales mediante ANOVA utilizando el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS:

Características Basales: No hubo diferencias significativas entre los valores iniciales medidos entre los grupos (Tabla 1): El peso fue de 281.88 ± 8.72 vs 275.1 ± 11.55 vs 253.2 ± 14.59 gramos ($p=0.277$) entre grupos activo, placebo y control respectivamente, la tensión arterial fue de 116.88 ± 1.62 vs 119.4 ± 2.1 vs 117.9 ± 1.22 mm/Hg ($p=0.536$), los valores de creatinina fueron de 0.49 ± 0.28 vs 0.53 ± 0.046 vs $0.56 \pm .018$ mg/dL ($p=0.572$) en el mismo orden el BUN fue de 20.12 ± 0.97 vs 21.44 ± 1.40 vs 21.2 ± 1.11 mg/dL, ($p=0.714$), el calcio de 9.93 ± 0.35 vs $9.96 \pm .35$ vs $10.74 \pm .26$ mg/dL, ($p=0.287$), fósforo de 8.41 ± 0.487 vs 8.4 ± 0.394 vs $8.4 \pm .283$ mg/dL ($p=1$). La proteinuria basal fue de 24.98 ± 2.94 vs 18.53 ± 2.07 vs 16.38 ± 3.58 mg/24 horas ($p=0.106$), fosfaturia de 26.39 ± 3.61 vs 19.28 ± 2.25 vs 24.72 ± 3.58 mg/24 horas ($p=0.264$), creatinuria de 12.18 ± 1.50 vs 9.71 ± 1.20 vs 11.08 ± 1.79 mg/24 horas ($p=0.451$)

Tabla 1. Valores iniciales de los parámetros medidos en los grupos de estudio ^b				
		Media	Std. Error	Sig^a
Peso (g)	Activo	281.88	8.72	.277
	Placebo	275.11	11.55	
	Control	253.20	14.59	
	Total	272.59	6.70	
Tensión Arterial (mmHg)	Activo	116.88	1.62	.536
	Placebo	119.44	2.12	
	Control	117.00	1.22	
	Total	117.95	1.07	

Creatinina (mg/dL)	Activo	.49	.028	.572
	Placebo	.53	.047	
	Control	.56	.018	
	Total	.52	.022	
BUN (mg/dL)	Activo	20.13	.972	.714
	Placebo	21.44	1.405	
	Control	21.20	1.114	
	Total	20.91	.702	
Calcio (mg/dL)	Activo	9.93	.352	.287
	Placebo	9.96	.359	
	Control	10.74	.260	
	Total	10.12	.208	
Fósforo (mg/dL)	Activo	8.41	.487	1.000
	Placebo	8.40	.394	
	Control	8.40	.283	
	Total	8.40	.238	
Proteinuria (mg/24hrs)	Activo	24.98	2.940	.106
	Placebo	18.53	2.074	
	Control	16.38	3.587	
	Total	20.39	1.697	
Fosfaturia (mg/24hrs)	Activo	26.39	3.615	.264
	Placebo	19.28	2.259	
	Control	24.72	4.666	
	Total	23.10	1.955	
Creatinuria (mg/24hrs)	Activo	12.18	1.506	.451
	Placebo	9.71	1.207	
	Control	11.08	1.795	
	Total	10.92	.835	
a. ANOVA				
b. Valores medidos en la semana 0 previo a nefrectomía 3/4				

Tensión arterial y peso: Tensión arterial: solamente en la etapa inicial del seguimiento, correspondiente a la determinación de la semana 4 hubo una diferencia con cifras menores en el grupo experimental (Figura 1), lo cual no se observó en el resto del estudio (134.3 ± 1.13 vs 137.7 ± 0.87 mmHg, $p < 0.05$ IC 95% -6.4 a -0.32).

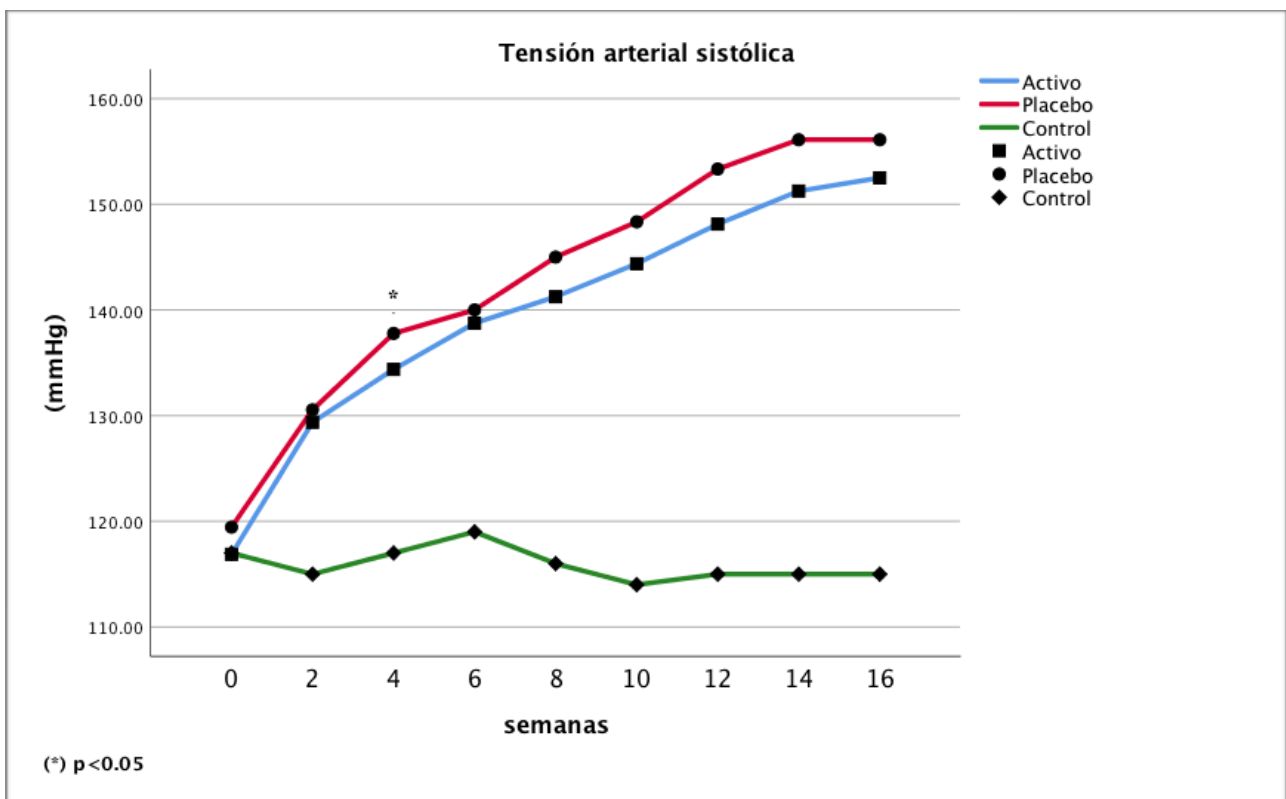


Figura 1. Presión arterial sistólica durante las 16 semanas de duración del estudio.

Peso: hubo una ganancia progresiva de peso a través del seguimiento sin diferencias significativas entre los grupos (Figura 2).

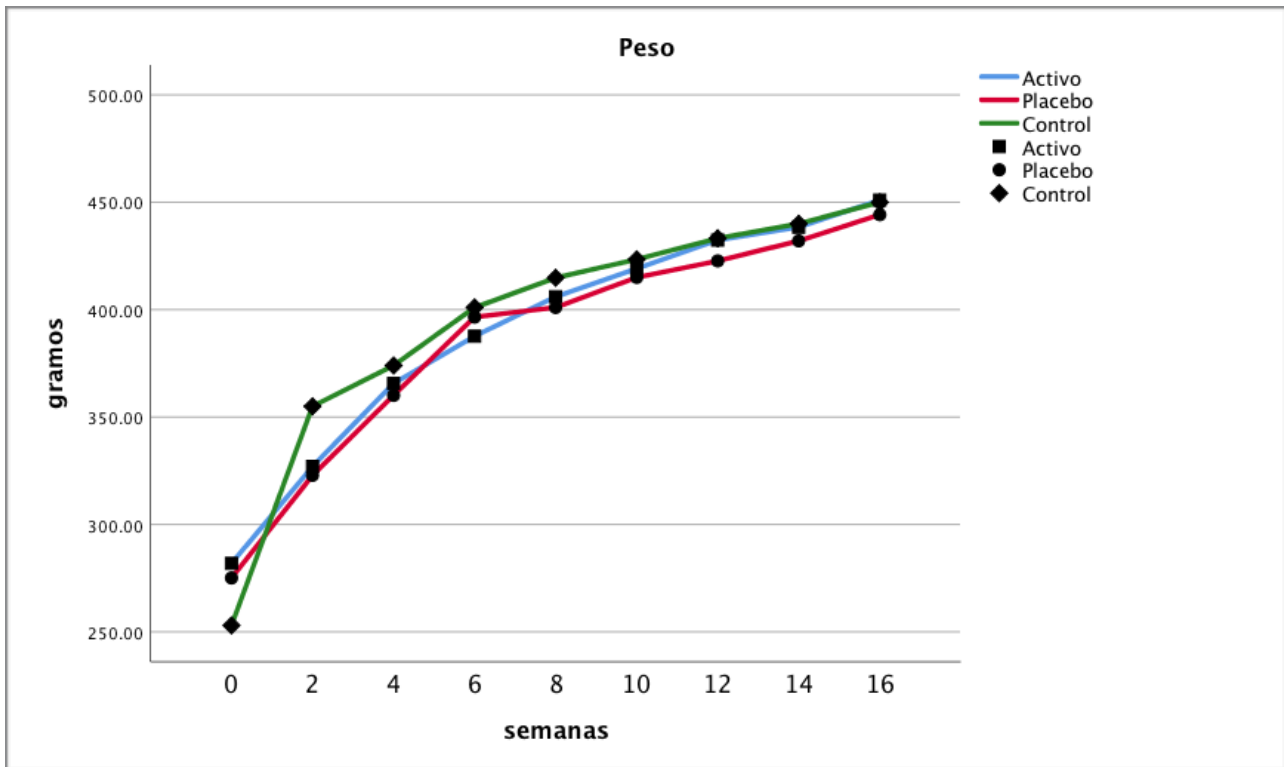


Figura 2. Seguimiento del incremento de peso durante las 16 semanas de duración del estudio.

Mediciones Séricas:

Creatinina: Ambos grupos tuvieron una elevación discreta posterior a la nefrectomía como se muestra en la Figura 3, a partir de la cuarta medición (correspondiente a la semana 8) los valores en el grupo activo fueron menores que los del grupo placebo, en especial hacia el fin del estudio sin embargo no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa, con una última determinación (semana 16) en el seguimiento del grupo experimental de 0.81 ± 0.41 vs 0.92 ± 0.43 mg/dL el placebo ($p=0.89$).

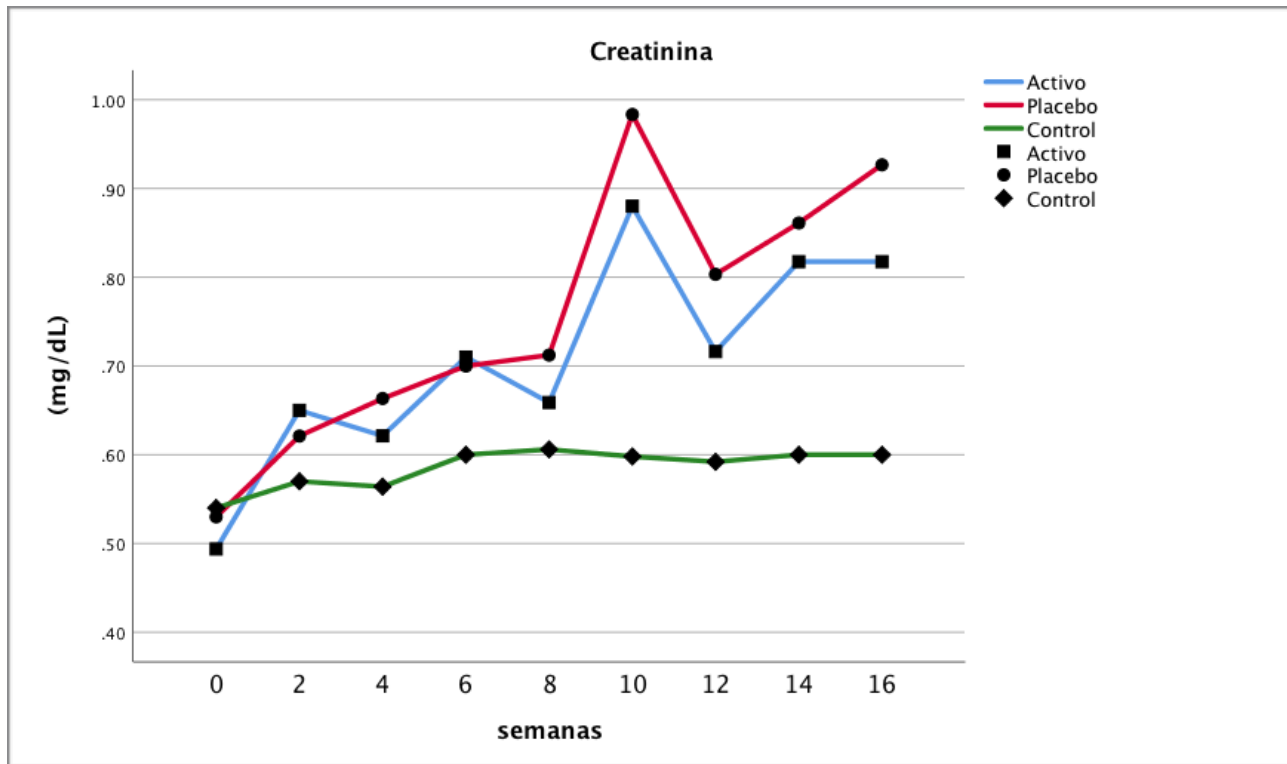


Figura 3. Seguimiento de los valores de creatinina sérica durante las 16 semanas de duración del estudio.

BUN: en ambos grupos hubo un aumento posterior a la nefrectomía, no hubo diferencia estadísticamente significativa durante seguimiento (Figura 4), de igual forma que con la creatinina, la última determinación fue ligeramente menor en el grupo experimental 31.62 ± 1.99 Vs 37.33 ± 2.4 ($p=0.088$).

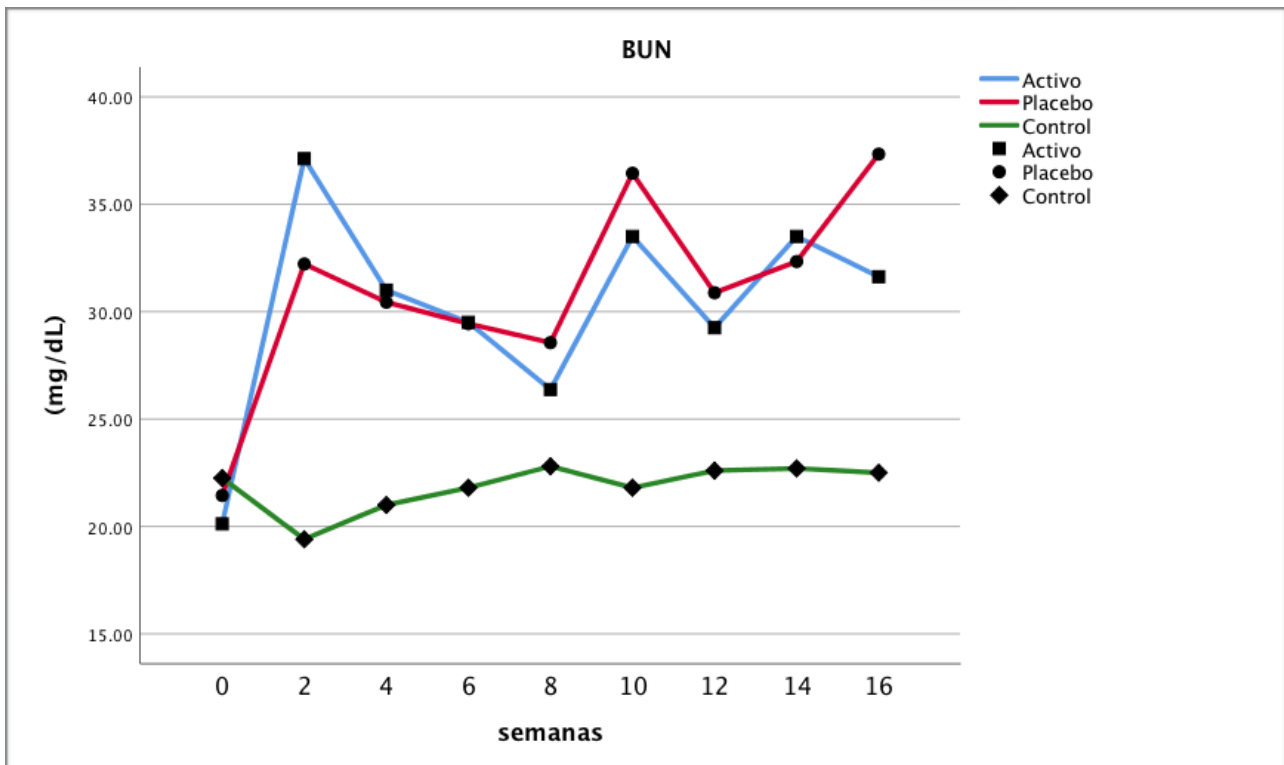


Figura 4. Seguimiento de los valores de Nitrógeno de Urea sérico durante las 16 semanas de duración del estudio.

Calcio: a partir de la semana 8 en el seguimiento hubo una tendencia a mayor concentración de calcio en el grupo experimental (semanas 8,10, 12, 14) siendo significativo solamente en la determinación de la semana 12 (Figura 5) con valores en el grupo experimental de 10.9 ± 0.29 vs 9.62 ± 0.3 mg/dL ($p < 0.05$) IC 95% 0.38-2.19.

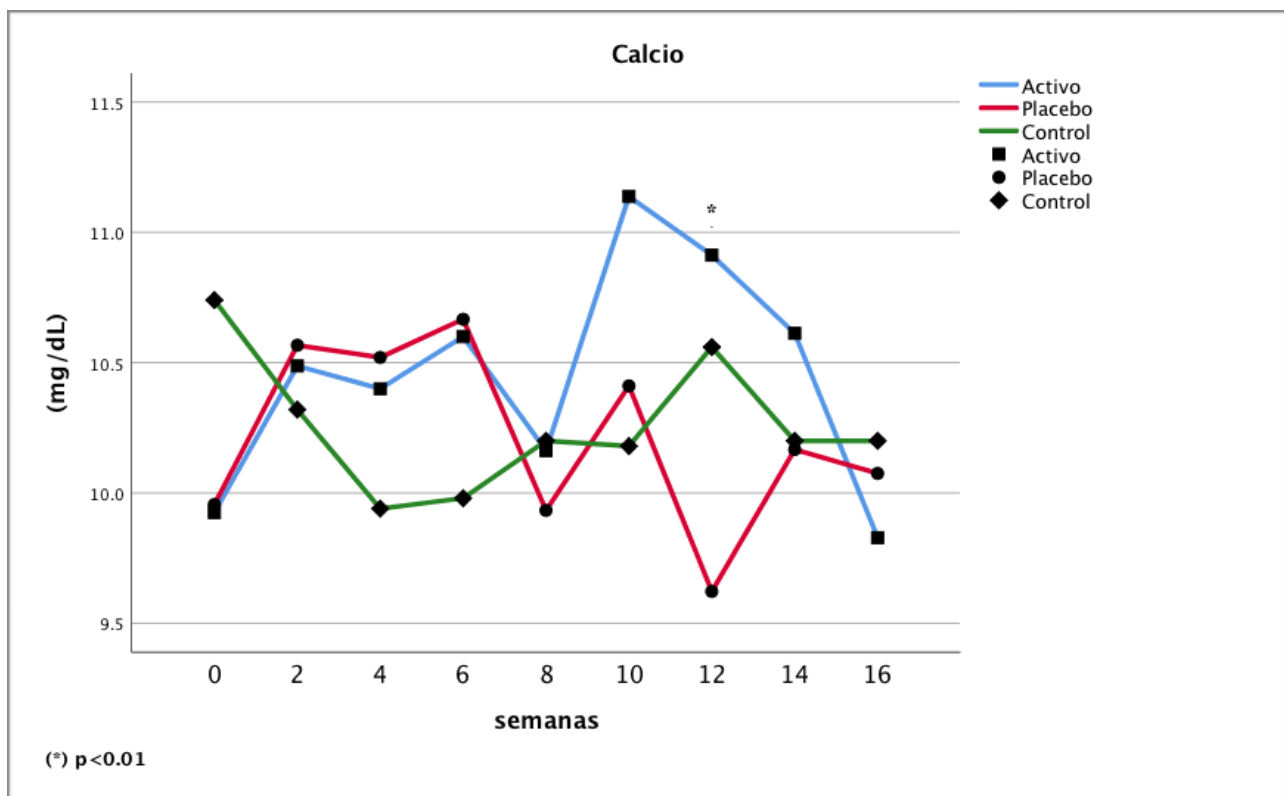


Figura 5. Seguimiento de los valores de calcio sérico durante las 16 semanas de duración del estudio.

Fósforo: los niveles fueron mayores en el grupo activo a lo largo del seguimiento (Figura 6), alcanzado significancia estadística en las semanas 8 (6.75 ± 0.26 vs 5.73 ± 0.30 mg/dL, $p < 0.05$ IC 95% 0.16-1.87), semana 12 (5.47 ± 0.17 vs 4.56 ± 0.17 mg/dL, $p < 0.005$ IC 95% 0.37-1.44) y en la semana 16 (6.21 ± 0.34 vs 4.94 ± 0.20 mg/dL, $p < 0.01$ IC 95% 0.38-2.14).

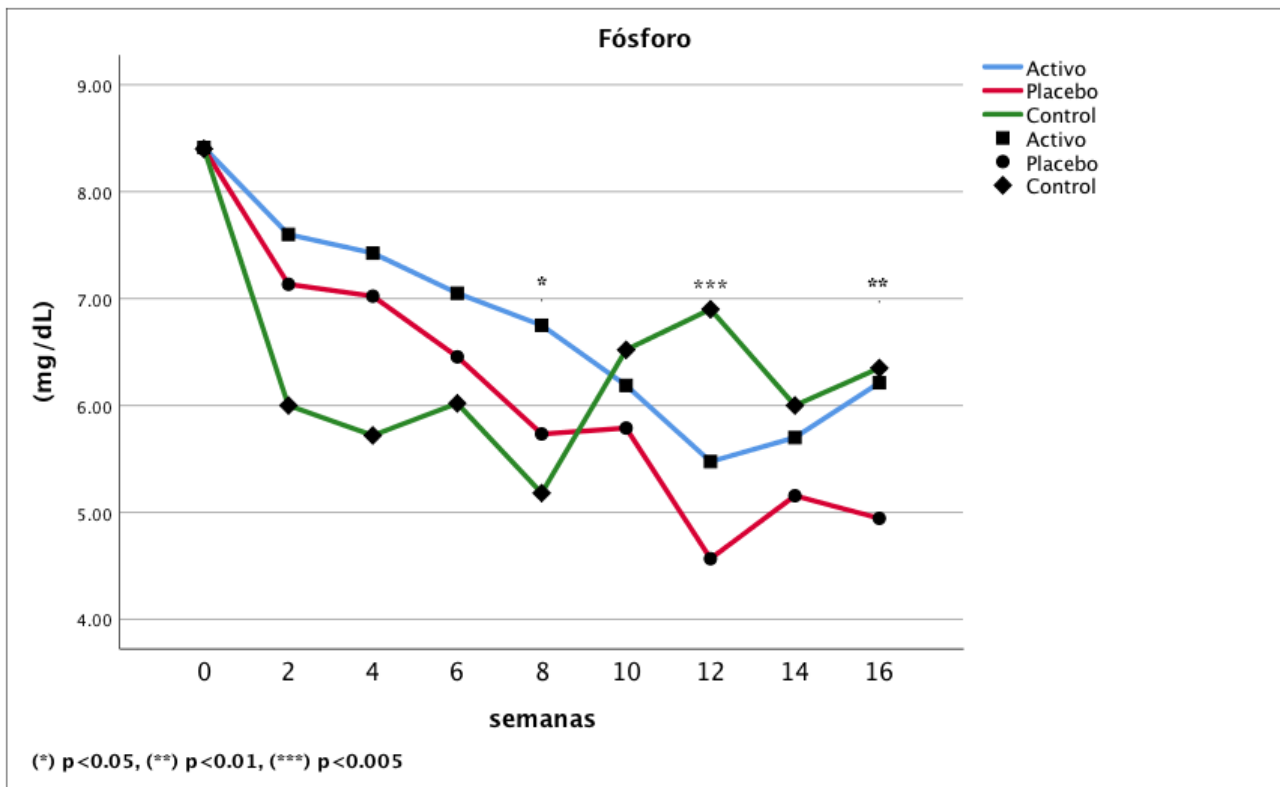


Figura 6. Seguimiento de los valores de fósforo sérico durante las 16 semanas de duración del estudio.

Mediciones Urinarias

Proteinuria: desde un inicio del estudio, previo a nefrectomía e inicio de maniobra experimental, hubo una mayor proteinuria en el grupo activo, la cual continuo a lo largo del seguimiento sin alcanzar significancia estadística (Figura 7). En ambos grupos hubo un incremento gradual en la proteinuria posterior a la nefrectomía.

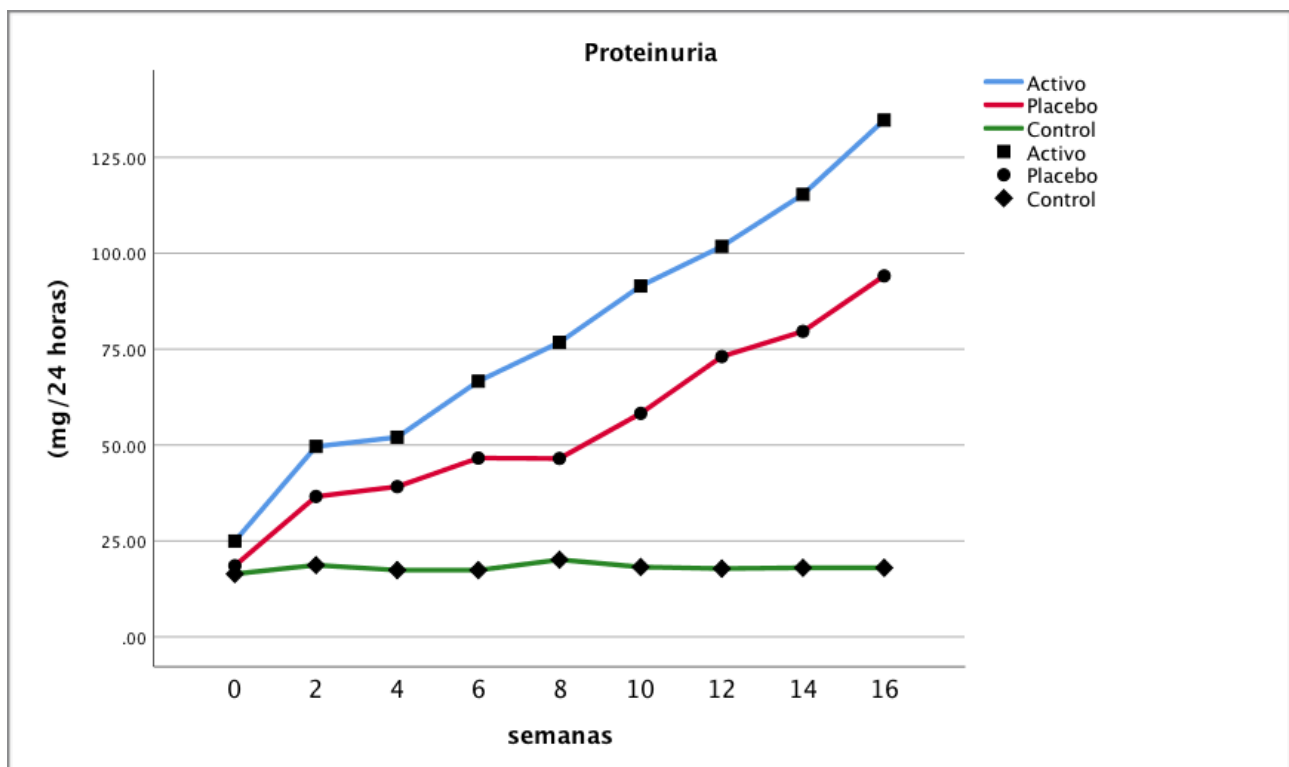


Figura 7. Seguimiento de los valores de proteinuria durante las 16 semanas de duración del estudio.

Fosfaturia: hubo una marcada disminución en la excreción de fósforo urinario en el grupo experimental a partir de la semana 4 de estudio, que coincide con la primer medición posterior al inicio de la dieta con el agente quelante, siendo estadísticamente significativa en todas las determinaciones posteriores (Figura 8).

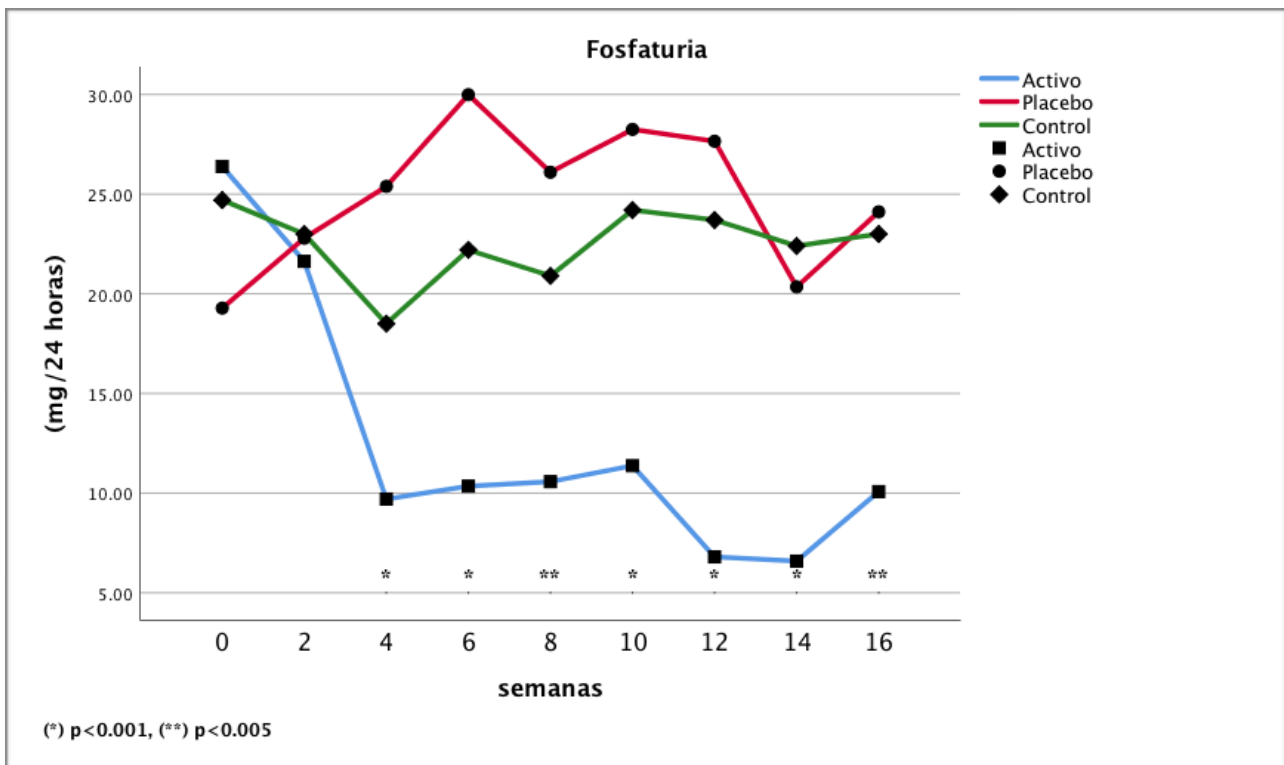


Figura 8. Seguimiento de los valores de fosfaturia durante las 16 semanas de duración del estudio.

Creatinuria: no hubo una diferencia en la excreción urinaria de creatinina entre los grupos durante el seguimiento. Ambos grupos mantuvieron una cifra relativamente estable a partir de la semana 6 de seguimiento (Figura 9).

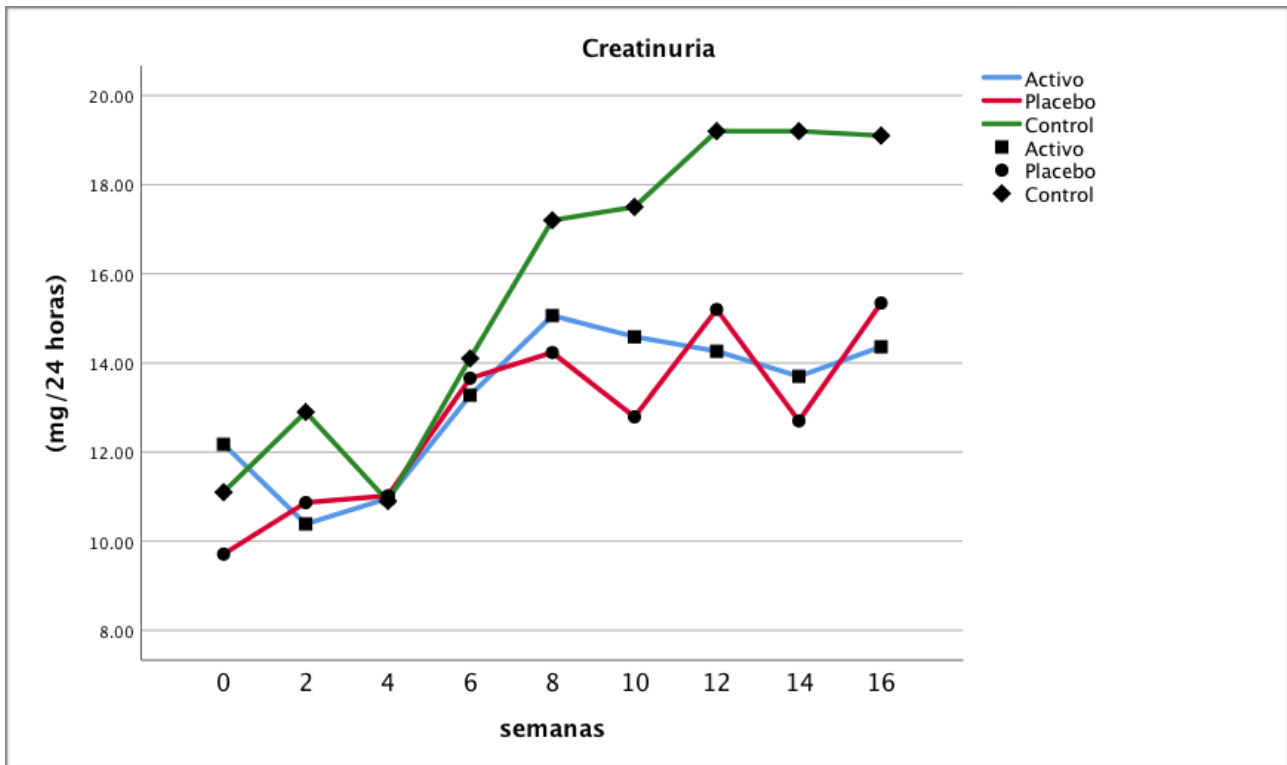


Figura 9. Seguimiento de los valores de creatinuria durante las 16 semanas de duración del estudio.

Discusión:

En cuanto a los valores de BUN y creatinina, como marcadores indirectos de función renal, es interesante la tendencia a concentraciones menores en el grupo experimental, en nuestro conocimiento este es el primer modelo murino de enfermedad renal no avanzada que buscaba encontrar el efecto del uso de sevelamer sobre función renal, por lo que contamos con la limitante de no tener un antecedente sobre cuánto tiempo sería un seguimiento adecuado, ya que habría posibilidad de que a mayor

seguimiento se llegara a ver una diferencia significativa en estos marcadores. Por otra parte, llama la atención la presencia de proteinuria mayor en el grupo experimental, aunque nuevamente sin ser significativamente diferente entre ambos durante el tiempo de seguimiento.

Respecto al metabolismo mineral, es interesante observar como el calcio fue mayor en al menos 4 de las últimas 5 determinaciones en el grupo experimental, esta elevación es similar a observaciones hechas en modelos de uremia con uso de adenina [34], en este sentido se ha demostrado que el tratamiento con sevelamer disminuye la excreción fecal de calcio además de incrementar la absorción intestinal de calcio en estudios de balance en ratas sanas [35]. Teniendo en cuenta que un nivel bajo de calcio es uno de los principales estímulos para la producción de PTH y su vez en FGF-23, podemos sugerir que el grupo activo tuvo una menor producción de ambos factores, en este sentido, la marcada disminución en la fosfaturia observada en el grupo que recibió el sevelamer también apoya esta idea. A diferencia de lo que se ha reportado en modelos uremia con adenina, en nuestro experimento no se observó una disminución del fósforo sérico en el grupo experimental durante la administración de sevelamer, incluso fue mayor que la del placebo; se requiere realizar más estudios para corroborar el hallazgo, sin embargo resultados similares se han reportado en pacientes con niveles de fósforo normales y ERC estadio 3-4; en estos pacientes una reducción en el aporte de fosfato mediante una dieta baja en proteínas asociado con el uso de quelantes de fósforo no cálcicos produjo una reducción en los niveles de FGF23 y de la reabsorción tubular de fósforo, sin observarse ninguna variación en los niveles séricos de fósforo [63,64].

En la actualidad continua la búsqueda de biomarcadores que señalen de manera confiable, si existe un estado de sobrecarga de P y de su actividad tóxica en el organismo, en especial en individuos que aún se encuentran con niveles séricos en rango de normofosfatemia [65], además

independientemente del metabolismo mineral se sigue explorando cual es el papel que juegan diversas proteínas en la progresión de la enfermedad renal recientemente Carlsson et al [66] mediante el análisis de un perfil proteómico de 80 proteínas en 2 cohortes de pacientes a las que se les dio seguimiento durante 5 años, encontró asociación entre 20 de estas proteínas circulares con una disminución en la función renal. Más de la mitad de estas proteínas también se asociaron a ERC incidente, sugiriendo que muchas de las vías que promueven la aparición de estas proteínas se comienzan a activar en estadios tempranos de la enfermedad. Los autores mencionan que la alteración en la homeostasis del fósforo pareciera jugar un papel particularmente importante en el deterioro de la función renal ya que la mitad de las proteínas estudiadas en las que se encontró asociación con el deterioro, tienen participación en el metabolismo de este mineral.

Por lo anterior consideramos necesario el estudio en modelos experimentales donde se busquen respuestas a las alteraciones presentadas en etapas tempranas de la enfermedad renal, ya que evidentemente es donde las maniobras terapéuticas pudieran cambiar el desenlace o al menos retrasar en mayor medida la progresión de la enfermedad renal.

Bibliografía:

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 351(13):1296-1305, 2004.
2. Gunnar H Heine, Masaomi N, DaNilo F. Calcium and phosphate impact cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 34(15):1112-1121, 2013.
3. Bellasi A, Kooienga L, Block GA. Phosphate binders: new products and challenges. *Hemodial Int.* 10(3):225-234, 2006.
4. Sakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. FGF23, PTH and phosphorus metabolism in the chronic renal insufficiency cohort. *Kidney Int.* 79(12): 1370-1378, 2011.
5. Jono S, McK MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 87(7): E10-E17, 2000.
6. Canalejo et al. Development of parathyroid gland hyperplasia without uremia: role of dietary calcium and phosphate. *Nephrol Dial Transplant.* 25(4):1087-97, 2010.
7. Gutiérrez OM. Impact of phosphorus-based food additives on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(11):4264-71, 2015.
8. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 359:584-592, 2008.
9. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 59(2):177-185, 2012.
10. Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, et al. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis.* 199(2):424-431, 2008.
11. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis.* 44(6):1024-1030, 2004.
12. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to

- moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol.* 4(3):609-615, 2009.
13. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, et al. PRE-PARE study group. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 22(10): 2909-2916, 2007.
 14. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5(12): 2251-2257, 2010.
 15. Kestenbaum B. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 16:520-528, 2005.
 16. Di Lorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in Kidney Disease Patient treated with Phosphate Binders: A Randomized Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7:487-493, 2012.
 17. Sarnak MJ, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 108:2154-2169, 2003.
 18. Katsumata K. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 64:441-450, 2003.
 19. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5:1268-76, 2010.
 20. Isakova T, Gutierrez OM, Wolf M. A blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 76:705-16, 2009.
 21. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruka KA: The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 19:1092-1105, 2008.

22. Torres PU, Prie' D, Beck L, De Brauwere D, Leroy C, Friedlander G: Klotho gene, phosphocalcic metabolism, and survival in dialysis. *J Ren Nutr.* 19: 50–56, 2009.
23. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 31:607–617, 1998.
24. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 12:2131–2138, 2001.
25. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A: Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 15:770–779, 2004.
26. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ: Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol.* 16:1788–1793, 2005.
27. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW: Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2:1241–1248, 2007.
28. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Serum phosphorus and the risk of progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 22: 3679–3680, 2007.
29. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, Kestenbaum BR: Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 20: 381–387, 2009.

30. Nagano N, Miyata S, M Abe et al. Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF23 in renal failure rats. *Kidney Int.* 69: 531–537, 2006.
31. Nagano N, Obana S, Miyata S et al. Mechanism of the cholesterol lowering effect of sevelamer hydrochloride, a novel phosphate binder. *J Jpn Soc Dial Ther.* 36: 47–54, 2003.
32. Singh S, Grabner A, Yanucil C, Schramm K, Czaya B, Krick S, et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 90: 985-996, 2016.
33. Galassi A, Cupisti A, Santoro A, et al: Phosphate balance in ESRD: diet, dialysis and binders against the low evident masked pool. *J Nephrol.* 28:415–429, 2015.
34. Uribarri J: Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial.* 20:295–301, 2007.
35. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al: Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 79:1370– 1378, 2011.
36. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 15:2208–2218, 2004.
37. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 70:771–780, 2006.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl* 3:1–150, 2013.
39. Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Web site. <https://www.nice.org.uk/cg157>. Publicado en Marzo 2013.
40. Merhi B, Shireman T. Serum Phosphorus and Risk of Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, or Graft Failure in Kidney Transplant

- Recipients: An Ancillary Study of the FAVORIT Trial Cohort. *Am J Kidney Dis.* 70(3):377-385, 2017.
41. Nikolovski J, Kim BS, Mooney DJ. Cyclic strain inhibits switching of smooth muscle cells to an osteoblast-like phenotype. *FASEB J.* 17(3): 455–457, 2003.
 42. Steitz SA, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res.* 89:1147–1154, 2001.
 43. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 98:905–912, 2006.
 44. Shroff RC, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation.* 118(17): 1748–1757, 2008.
 45. Shao JS, et al. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J Clin Invest.* 115(5):1210–1220, 2005.
 46. Pai A, Leaf EM, El-Abbadi M, Giachelli CM. Elastin degradation and vascular smooth muscle cell phenotype change precede cell loss and arterial medial calcification in a uremic mouse model of chronic kidney disease. *Am J Pathol.* 178:764–773, 2011.
 47. Shroff RC, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol.* 21:103–112, 2010.
 48. Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res.* 96:643–650, 2005.
 49. Jaffe IZ, Tintut Y, Newfell BG, Demer LL, Mendelsohn ME. Mineralocorticoid receptor activation promotes vascular cell calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27(4):799–805, 2007.
 50. Wu SY, et al. Endogenous aldosterone is involved in vascular calcification in rat. *Exp Biol Med.* 237: 31–37, 2011.

51. Lang F, Ritz E, Alesutan I, Voelkl J. Impact of aldosterone on osteoinductive signaling and vascular calcification. *Nephron Physiol.* 128(1-2):40-5, 2014.
52. Lang F, Ritz E, Voelkl J, Alesutan I. Vascular calcification is aldosterone a culprit?. *Nephrol Dial Transplant.* 28(5):1080–1084, 2013.
53. Voelkl, J. et al. Spironolactone ameliorates PIT1-dependent vascular osteoinduction in klotho-hypomorphic mice. *J Clin Invest.* 123:812–822, 2013.
54. Maron BA. et al. Up regulation of steroidogenic acute regulatory protein by hypoxia stimulates aldosterone synthesis in pulmonary artery endothelial cells to promote pulmonary vascular fibrosis. *Circulation.* 130, 168–179, 2014.
55. Ayari H, et al. Mutual amplification of corticosteroids and angiotensin systems in human vascular smooth muscle cells and carotid atheroma. *Journal of molecular medicine.* 92:1201–8, 2014.
56. Alesutan I, Voelkl J, Ferger M, et al. Involvement of vascular aldosterone synthase In Phosphate-induced osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *Scientific Reports.* 7: 2059, 2017.
57. Mehta R, Ying GS, Houston S, et al. Phosphate, fibroblast growth factor 23 and retinopathy in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant.* 30:1534–1541, 2015.
58. Mehta R, Hodakowski A, Cai X, et al. Serum phosphate and retinal microvascular changes: The multi- ethnic study of atherosclerosis and the beaver dam eye Study. *Ophthalmic Epidemiology.* 24(6):371-380, 2017.
59. González-Parra E, González-Casaus ML, Gala A, et al. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephron Dial Trasplant.* 26(8):2567-71, 2011.
60. Oliveira RB, Cancela ALE, Graciolli FG. et al. Early Control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy?. *Clin J AM Soc Nephrol.* 5:286-91, 2010.

61. Cozzolino M. Foque D. Ciceri P. Galassi A. La Manna G, Ronco C (eds): Current perspectives in kidney diseases. *Contrib Nephrol.* 190:71-82, 2017.
62. Carlsson et al. Use of proteomics to investigate kidney function decline over 5 Years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 12(8): 1226-1235, 2017.