

**EFFECTO DE LA SUSTITUCIÓN DE LA PROTEÍNA DE ORIGEN MUSCULAR SOBRE EL
FOSFATO SÉRICO EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

Tutor Temático

**Dr. Benjamín Wancjer Meid
Dra Alejandra Molano Triviño**

Tutor Metodológico

**Dr. Rodolfo Dennis Verano
Dr Johnny Beltran**

Autor

Dr. Gustavo Adolfo Guzmán Ruiz

**Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Facultad de Medicina
Fundación Cardioinfantil
Departamento de Medicina Interna
2010**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE
NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA**

**EFFECTO DE LA SUSTITUCIÓN DE LA PROTEÍNA DE ORIGEN MUSCULAR SOBRE EL
FOSFATO SÉRICO EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS**

**TRABAJO DE GRADO
POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA**

**TUTOR TEMÁTICO
DR BENJAMIN WANCJER MEID
DRA ALEJANDRA MOLANO TRIVIÑO**

**TUTOR METODOLÓGICO
DR RODOLFO DENNIS VERANO
DR JOHNNY BELTRAN**

**AUTOR
DR GUSTAVO ADOLFO GUZMÁN RUIZ**

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

INTRODUCCION: La hiperfosfatemia se presenta en la mayoría de pacientes en hemodiálisis y contribuye a la mortalidad en esta población por diferentes mecanismos. En años pasados se ha observado que la modificación dietaria mediante la sustitución de las proteínas de origen cárnico logra una disminución en la fosfatemia de dichos pacientes.

OBJETIVOS: Determinar si la sustitución del 50% de las proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina causa una disminución significativa en el valor de fosforo sérico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis. Determinar el rol de la sustitución del 50% de las proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina sobre el valor de albumina sérica. Determinar el rol de la sustitución del 50% de las proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina sobre el peso seco del paciente.

HIPOTESIS: La sustitución proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina induce una disminución significativa del fosforo sérico en pacientes en hemodiálisis.

MATERIALES Y METODOS: Se realizó un experimento clínico de prueba de concepto donde cada sujeto fue su propio control con una medición antes y una después de la intervención. Se incluyeron 25 pacientes a los cuales se les indicó disminuir a la mitad el consumo de carnes de todo tipo durante un mes; los días de hemodiálisis se administró luego de cada sesión un refrigerio que incluyó una preparación de claras de huevo según el peso del paciente. Al empezar y al mes se determinó el valor de fosforo al igual que la albumina. Los medicamentos usuales no se modificaron.

ANALISIS ESTADISTICO: El desenlace principal fue la diferencia de medias de las mediciones de fósforo antes y después de la intervención; los desenlaces secundarios fueron la determinación de la diferencia de medias de albumina sérica y peso durante el período de estudio. La prueba de hipótesis para evaluar diferencias estadísticamente significativas entre el valor de fósforo y las otras variables de interés se hizo mediante la prueba t para muestras pareadas.

RESULTADOS: el fósforo sérico en el análisis global no presentó diferencias significativas. El valor de albúmina sérica disminuyo significativamente; en los pacientes con PTH menor de 400 se encontró disminución significativa en el fósforo sérico y en el producto Calcio x Fósforo.

CONCLUSIONES: la sustitución proteica puede lograr una disminución de valores de fósforo sérico sin la necesidad de modificar la terapia dialítica e indujo una disminución estadísticamente significativa del valor de albúmina sérica sin impacto sobre el peso en la población global.

PALABRAS CLAVE: hiperfosfatemia, hemodiálisis, sustitución proteica.

INTRODUCTION: Hyperphosphatemia occurs in the majority of patients in hemodialysis and contributes to mortality in this population by various mechanisms. In past years we have seen that replacing the proteins from meat achieved a decrease in phosphatemia.

OBJECTIVES: To determine if the replacement of 50% of the meat protein by egg protein causes a significant decrease in the value of serum phosphorus in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. Determine the role of substitution of 50% of the meat protein by proteins of egg on the value of serum albumin. Determine the role of substitution of 50% of the meat protein by proteins of egg on the dry weight of the patient.

HYPOTHESIS: to replace protein meat by egg protein induces a significant decrease in the serum phosphorus in patients on hemodialysis.

MATERIALS AND METHODS: 25 patients were enrolled and instructed to reduce the consumption of meats of all kinds for a month; after each session of hemodialysis they received a snack that included preparation of white egg according to the weight of the patient. The value of phosphorus and albumin was recorded at the beginning and at the end of the study. The usual prescription was not changed.

STATISTICAL ANALYSIS: The main outcome was the difference of phosphorus means before and after the intervention; secondary outcomes were the mean difference of serum albumin and weight during the study period. The evaluation of the hypothesis was made by the comparison of means by the t test for paired samples.

RESULTS: serum phosphorus in the overall analysis did not vary significantly. The value of serum albumin decreased significantly; in patients with less than 400 PTH we found a significant decrease in serum phosphorus and calcium phosphorus x product.

CONCLUSIONS: protein replacement achieved a reduction in serum phosphorus values without the need to change dialysis therapy and induced a statistically significant decrease in the value of serum albumin with no impact on weight in the overall population.

KEYWORDS: hyperphosphatemia, hemodialysis, protein replacement.

TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	8
1.1.	Problema.....	8
1.2.	Justificación.....	9
2.	MARCO TEÓRICO	10
	Tabla 1. Valor biológico de las proteínas.	11
2.1	Regulación del fósforo sérico	11
2.2	Consecuencias de la hiperfosfatemia.	12
2.2.1	Hiperparatiroidismo secundario	12
2.2.2	Calcificación vascular	12
2.2.3	Impacto sobre la mortalidad.	13
2.3	Objetivos de tratamiento	14
2.3.1	Restricción dietaria	14
2.3.2	Captore de fosfato	15
3.	OBJETIVOS	17
3.1	Objetivo principal	17
3.2	Objetivos secundarios	17
4.	FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	18
4.1.	Hipótesis Nula (H_0).....	18
4.2.	Hipótesis Alterna (H_1).....	18
5.	METODOLOGÍA	19
5.1.	Tipo de estudio	19
5.2.	Definiciones Operacionales.....	19
5.3.	Lugar de investigación	19
5.4.	Población de referencia:	19
5.4.1.	Diana	19
5.4.2.	Accesible	19

5.4.3. Muestra.....	19
5.5. Criterios de inclusión	20
5.6. Criterios de exclusión.....	20
5.7. Materiales y métodos.	20
5.7.1. Intervenciones a realizar	20
5.7.2. Recolección de datos.....	21
5.8. Métodos de control de sesgos.....	21
5.9. Plan de análisis estadístico.	22
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
7. VARIABLES	25
Tabla 2.	25
8. CRONOGRAMA	26
Tabla 3.	26
9. PRESUPUESTO	27
Tabla 4.	27
10. RESULTADOS.....	28
Tabla 5 . Características de la línea de base.....	28
Tabla 6. Análisis global	29
Tabla 7. Análisis para $PTH \leq 400$ UI/,	29
11. DISCUSION	30
12. CONCLUSIONES	32
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	33
ANEXO 2. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS	35
13. BIBLIOGRAFIA.....	36

1. INTRODUCCIÓN

La hiperfosfatemia se presenta en la mayoría de pacientes en hemodiálisis y contribuye a la mortalidad de esta población por diferentes mecanismos. En años pasados el grupo de nefrología ha observado que con la modificación dietaria mediante la sustitución de las proteínas de origen cárnico se logra una disminución en la fosfatemia de dichos pacientes (Wancjer B, comunicación verbal). El presente es un estudio piloto que pretende evaluar el efecto de dicha modificación sobre el valor de fósforo sérico luego de un mes de intervención a manera de prueba de concepto. Sus resultados darán pie al diseño de un ensayo clínico aleatorizado controlado que permita corroborar sus hallazgos en pacientes en hemodiálisis.

1.1. Problema

La hiperfosfatemia es una condición casi universal en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica sin importar sexo o raza causando hiperparatiroidismo secundario¹, constituyéndose en una condición que aumenta el riesgo relativo de muerte en pacientes en hemodiálisis²; se presenta como consecuencia de la inhabilidad del riñón para mantener el equilibrio entre la ingesta y la excreción de fósforo cuando la depuración de creatinina cae por debajo de 30 ml/min/1.73m².

El control de la hiperfosfatemia es uno de los objetivos de tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Su terapéutica se basa en la adecuada dosis de diálisis, en la disminución de la ingesta de fósforo y en el uso de estrategias para aumentar su eliminación. La restricción dietaria no es suficiente en la mayoría de casos dada la presencia de fósforo en la mayoría de los alimentos, lo cual lleva a la necesidad de recomendar la disminución del consumo cárnico con el consiguiente riesgo de desnutrición y suele ser necesaria además la prescripción de medicamentos para incrementar su eliminación como el uso de captadores de fósforo con sus frecuentes efectos secundarios² y el aumento de los costos en la terapia integral que esto implica. Sin embargo, a pesar de todas las anteriores intervenciones, el control de la fosfatemia solo se logra en el 50% de los pacientes¹.

Se plantea entonces la pregunta: ¿La sustitución de proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina induce una disminución significativa en el valor de fósforo sérico en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis?

1.2. Justificación

El presente trabajo permitirá evaluar de forma inicial el concepto de si existe utilidad de la reducción del aporte proteico derivado de carnes y su sustitución por proteínas de alto valor biológico sobre el nivel sérico de fósforo en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, lo que potencialmente disminuirá la morbimortalidad asociada a un producto Calcio x Fósforo elevado. Se constituirá en una prueba piloto que podrá posteriormente con un estudio multicéntrico y controlado, con la participación de otras Unidades Renales, evaluar su seguridad y eficacia a mediano y largo plazo.

2. MARCO TEÓRICO

El fósforo participa en numerosas funciones corporales como el metabolismo mineral óseo, la constitución de membranas celulares, señalización intracelular entre otras. El fósforo corporal total en un adulto es aproximadamente 700 gr, de los cuales el 85% se encuentra en el hueso haciendo parte de la hidroxiapatita; el 14% se encuentra intracelular y el 1% es extracelular. De este último el 70% está almacenado de forma orgánica (fosfolípidos) y el 30% de forma inorgánica; el 15% de éste está ligado a proteínas y el 85% circula en sangre formando sales de sodio, magnesio y calcio o en forma libre. El valor normal en sangre es de 2,5 a 4,5 mg/dl (0.81 a 1.45 mmol/L).

El fósforo está contenido en casi todos los alimentos, sin embargo su mayor fuente son las carnes de todo tipo y los granos. Una dieta típica aporta entre 1000 y 1400 mg al día sumado a unos 500 mg provenientes de aditivos en las comidas en forma de fosfato de sodio y fosfato monocálcico¹ de los cuales dos tercios se eliminan por excreción renal y el resto por heces. La ración diaria recomendada es 800 mg/día en la población general. Las guías de nutrición de *National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative* sugieren un aporte proteico de 1,2 gr/kg/día para pacientes en hemodiálisis de los cuales el 50% deben ser proteínas de alto valor biológico³. Teniendo en cuenta que entre aproximadamente el 50 y el 60 % del fósforo consumido es absorbido, se tiene una entrada de entre 4 y 5 gr semanales al líquido extracelular. Si bien la restricción dietaria de proteínas es uno de los pilares de tratamiento de la hiperfosfatemia, ésta debería ser muy estricta para ser efectiva, con lo que se cae inevitablemente en el riesgo de afectar el perfil nutricional del paciente.⁴

La clara de huevo de gallina contiene 111 mg de fósforo por cada 100 gr y está constituida por proteínas en un 80%, principalmente por ovoalbúmina que es una proteína de alto valor biológico por su alto contenido de aminoácidos esenciales que solamente es superado por la proteína del suero de la leche como se ilustra a continuación: (Tabla 1)

Proteína	Valor biológico
Proteína de suero	104
Proteína de huevo	100
Leche de vaca	91
Clara de huevo	88
Pescado	83
Carne de vaca	80
Pollo	79
Caseinato (de la leche)	77
Proteína de Soja	74
Arroz	59
Gluten de trigo	54
Alubias	49

Tabla 1. Valor biológico de las proteínas.

Adaptado de PALAVECINO N. Nutrición para el alto rendimiento. www. Libros en red.com ⁵

2.1 Regulación del fósforo sérico

El fósforo se absorbe en el intestino mediante transporte activo por acción de la vitamina D activa y la hormona paratiroidea (PTH) y pasivo por aumento en su concentración intraluminal luego de la ingesta. Dicha absorción se hace a través del cotransportador sodio - fosfato (Npt2b) localizado en el borde en cepillo utilizando ATP, el cual se encuentra almacenado en vesículas transportadoras debajo de la membrana y su expresión es aumentada por el calcitriol. La absorción depende en su mayoría de la cantidad de fosfato libre en la luz intestinal ⁴.

El fósforo se filtra libremente en el glomérulo. El 70 a 80% es reabsorbido en el túbulo proximal y el resto en el túbulo distal. Su excreción aumenta cuando lo hace el nivel de fósforo y la PTH en sangre lo que hace que el cotransportador Npt2b sea removido de la membrana apical y metabolizado. La expansión de volumen, los glucocorticoides, la acidosis metabólica y la calcitonina aumentan también la excreción, aunque en menor medida, al igual que la hormona de crecimiento y la hormona tiroidea ⁴.

El nivel sérico de fósforo está regulado en gran medida por las variaciones en fosfatemia, hecho que es explicado por las fosfatoninas, hormonas que regulan la excreción de fósforo. Se han aislado tres fosfatoninas: la SFRP 4 (*secreted frizzled-related protein 4*), la fosfoglicoproteína de matriz extracelular y el factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF 23 - *fibroblast growth factor*)⁴.

El FGF 23 es producido por los osteocitos durante la remodelación ósea, regula independientemente la PTH y el Npt2b e inhibe la 1α -hidroxilasa de los túbulos renales llevando a hipofosfatemia y niveles de 1,25 (OH) vitamina D inapropiadamente normales o bajos. Su expresión es regulada por el nivel de fósforo y calcitriol por un mecanismo independiente⁴ y sus niveles se encuentran elevados en pacientes con enfermedad renal crónica aumentando a medida que disminuye la filtración glomerular⁶.

El riñón pierde su capacidad de controlar la fosfatemia cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 60 ml/min y la mayoría de pacientes desarrollan hiperfosfatemia cuando la depuración es menor de 30 ml/min. Entre 30 y 60 ml/min se mantiene el fosfato dentro de límites normales por un aumento en la secreción de PTH lo que se denomina “hipótesis del trade-off”⁴.

2.2 Consecuencias de la hiperfosfatemia.

2.2.1 Hiperparatiroidismo secundario

El fósforo induce la secreción de PTH por diferentes mecanismos dentro de los que se encuentra la alteración en el calcio intracelular de las células paratiroides, la proliferación celular de las mismas, la reducción a la sensibilidad al calcio por una reducción en el receptor sensible de calcio y por la inhibición de la 1α hidroxilasa que lleva a una disminución en la vitamina D activada⁴. Por otro lado los niveles elevados de fosfato hacen que se precipite el calcio en los tejidos disminuyendo los niveles de este último lo que es una de las señales que induce liberación de PTH.⁷

2.2.2 Calcificación vascular

En 1979 Ibels y cols demostraron que las arterias renales e ilíacas tenían enfermedad aterosclerótica y calcificación intimal más severa en pacientes que eran trasplantados de riñón que en los donantes. Así mismo, la capa media es más gruesa en los receptores. En un estudio más reciente se encontró que en

pacientes con eventos coronarios mortales los que tenían enfermedad renal crónica tenían una íntima más calcificada que los que no eran nefrópatas, a pesar de tener enfermedad aterosclerótica similar⁴.

El índice de calcio medido mediante tomografía axial computarizada se ha encontrado de 2 a 5 veces mayor en pacientes en hemodiálisis comparado con sus pares sin enfermedad renal⁴. Sin embargo, la asociación entre este hallazgo y la predicción de eventos coronarios futuros es menos clara en estos pacientes. Diversos estudios han encontrado relación entre la calcificación coronaria y el producto Calcio x Fósforo elevado y la ingesta de captadores orales de fosfato a base de calcio⁴.

La calcificación arterial periférica, en especial de la capa media, es más prevalente en pacientes en hemodiálisis, encontrándose un aumento de la mortalidad por todas las causas. Este proceso de calcificación es similar a los procesos de mineralización ósea. Los pericitos y el músculo liso son capaces de producir proteínas óseas y de producir nódulos mineralizados in vitro en presencia de un donante de fósforo. La calcificación de la media y la íntima en estos pacientes está en relación con la expresión de proteínas de matriz ósea y factores de diferenciación de osteoblastos inducidos por un ambiente rico en fósforo. Adicionalmente la PTH, el péptido relacionado a PTH, el calcitriol entre otros favorecen también la calcificación del músculo liso.⁴

2.2.3 Impacto sobre la mortalidad.

Desde los años 90 estudios epidemiológicos han mostrado que un producto Calcio x Fósforo elevado se asocia con peor desenlace en la mortalidad de los pacientes⁴.

El estudio de Block y cols⁸ encontró un aumento de la mortalidad con niveles de fósforo superiores a 5 mg/dl con un riesgo relativo de muerte de 1.07, 1.25, 1.43, 1.67 y 2.02 para fósforo sérico de 5.0 a 6.0, 6.0 a 7.0, 7.0 a 8.0, 8.0 a 9.0 y mayor de 9.0 mg/dl respectivamente. Los pacientes hiperfosfatémicos y diabéticos presentaron un RR aún mayor que los pacientes no diabéticos. Para el producto Calcio x Fósforo se encontró un RR de 1,06 para un valor entre 45 y 50 mg²/dl² y un RR de 1,14 para un valor entre 50 y 55 mg²/dl². Las hospitalizaciones por todas las causas aumentaron a 4, 9, 18, 20, y 31% para pacientes con fósforo sérico de 5.0 a 6.0, 6.0 a 7.0, 7.0 a 8.0, 8.0 a 9.0 y mayor de 9.0 mg/dl respectivamente al igual que aumentaron para productos Calcio x Fósforo mayores de 50

mg²/dl². El riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares aumento a 10, 15, 29, 28, y 38% para pacientes con fósforo sérico de 5.0 a 6.0, 6.0 a 7.0, 7.0 a 8.0, 8.0 a 9.0 y mayor de 9.0 mg/dl respectivamente⁸.

El estudio de Stevens y cols encontró mayor mortalidad en los pacientes con fósforo y calcio séricos elevados y PTH aumentada con un RR de 3.71 (IC 95% 1.53 a 9.03; *P* = 0.004) y PTH baja con un RR de 4.30 (IC 95% 2.01 a 9.22; *P* < 0.001) comparado con los pacientes con fósforo y calcio normales y PTH elevada.⁹

2.3 Objetivos de tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir y controlar los episodios de hiperfosfatemia, disminuir el riesgo de calcificación tisular, vascular y valvular, y sus efectos sobre la secreción de PTH. El nivel recomendado por las guías K/DOQI es el rango normal para pacientes en estadios 3 y 4; para el estado 5 se recomienda entre 3,5 y 5,5 mg/dl.¹⁰

2.3.1 Restricción dietaria

Estudios en animales y en humanos han demostrado el beneficio de las dietas bajas en proteína y fósforo en pacientes con enfermedad renal crónica leve a moderada, en quienes se demostró una disminución en la pérdida de la función comparados con los pacientes sin restricción⁷.

El fósforo de la dieta tiene un efecto primordial en el desarrollo y mantenimiento del hiperparatiroidismo secundario. La baja ingesta de fosfato disminuye la secreción de PTH en enfermedad renal en cualquier estado y aumenta los niveles de 1,25 OH vitamina D3 en ERC no terminal¹¹. Sin embargo la restricción dietaria está limitada por una pobre adherencia por parte del paciente y por la dificultad para mantener un estado nutricional adecuado¹². Recientemente Guida y cols.¹³ lograron una disminución significativa del fósforo mediante la sustitución de la ingesta de proteínas usuales de la dieta por un concentrado proteico bajo en fósforo y potasio con adecuada adherencia y sin impacto negativo sobre el estado nutricional de los pacientes.

2.3.2 Captores de fosfato

Los captadores de fosfato (*phosphate-binding agents*) disminuyen la absorción de fósforo mediante la formación de complejos de baja solubilidad en la luz intestinal. Son por eso más efectivos si se administran con las comidas.

Clásicamente se utilizan compuestos a base de aluminio (hidróxido o carbonato) que resultan muy efectivos en la disminución de la absorción de fosfato; sin embargo la absorción de aluminio en el intestino llevaba a retención y toxicidad manifiestos como osteomalacia, demencia y miopatía⁷. Es por eso que en la actualidad se desaconseja su uso, y se recomienda que en caso de ser necesario, debe utilizarse máximo durante 2 ó 3 meses monitoreando el nivel de aluminio plasmático y evitando el uso de citrato que aumenta la absorción de dicho elemento.⁴

En este orden de ideas, se prefiere en la actualidad el uso de compuestos a base de calcio (carbonato y acetato) con efectividad similar. La cantidad de calcio elemental que usualmente requieren los pacientes que usan captadores de fosfato exclusivamente, son dosis elevadas de hasta 4 ó 6 gr al día¹³. En la enfermedad renal crónica la absorción de calcio se aumenta de forma considerable por la cantidad disponible de este elemento en la luz intestinal, ya que la regulación por calcitriol está disminuida mientras que su excreción está severamente alterada. Lo anterior sumado al uso frecuente de suplementos de vitamina D lleva a episodios frecuentes de hipercalcemia con aumentos en el producto calcio x fósforo y el consecuente efecto sobre la calcificación vascular¹⁴. Por esta razón las guías K/DOQI recomiendan que la ingesta de calcio elemental no supere los 2000 mg al día, lo que hace que el uso de captadores de fosfato orales sea limitado a dosis que no alcanzan a controlar la hiperfosfatemia y es por eso que frecuentemente se acuda al uso de compuestos captadores no cálcicos (como el sevelamer)⁴. Adicionalmente estos compuestos producen efectos adversos gastrointestinales frecuentes¹ como dispepsia y estreñimiento.

El Sevelamer es un compuesto sintético polimérico que se une al fósforo en la luz intestinal impidiendo su absorción y no contiene calcio ni aluminio. Es tan efectivo como el acetato de calcio y produce menos hipercalcemia¹⁵. Este compuesto ha mostrado además un efecto benéfico sobre los niveles de lipoproteínas de alta y baja densidad⁴. Fue comercializado inicialmente como clorhidrato

pero por encontrarse una incidencia considerable de acidosis metabólica, actualmente se utiliza como carbonato. Se han desarrollado estudios comparando efectos sobre mortalidad y calcificación vascular entre sevelamer, carbonato y acetato de calcio con evidencia no conclusiva y contradictoria; los efectos adversos gastrointestinales son también mucho más frecuentes con el uso de sevelamer¹.

El carbonato de lantano por su parte posee una capacidad de ligar fósforo similar al hidróxido de aluminio y superior al carbonato y acetato de calcio y al sevelamer. Una pequeña fracción de lantano se absorbe y se ha encontrado en hueso e hígado sin que se haya demostrado un efecto negativo a ese nivel⁴. Sus efectos adversos gastrointestinales son frecuentes y marcados.

Finalmente se encuentran los captosres a base de magnesio, ampliamente utilizados hace algunos años, pero con pocos estudios que comprueben su seguridad y eficacia por lo que su utilización no puede ser recomendada.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

- Determinar si la sustitución del 50% de las proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina causa una disminución significativa en el valor de fósforo sérico y en el producto calcio x fósforo en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis.

3.2 Objetivos secundarios

- Determinar el rol de la sustitución del 50% de las proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina sobre el valor de albúmina sérica.
- Determinar el rol de la sustitución del 50% de las proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina sobre el peso seco del paciente.
- Determinar si la sustitución del 50% de las proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina causa una disminución significativa en el valor de fósforo sérico y en el producto calcio x fósforo en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis que tienen una PTH menor o igual de 400 U/L.

4. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

4.1. Hipótesis Nula (H_0).

La disminución del consumo de proteínas de origen cárnico y su sustitución por proteínas de huevo de gallina no influye en el valor de fósforo sérico en pacientes con ERC en hemodiálisis.

4.2. Hipótesis Alterna (H_1).

La sustitución proteínas de origen cárnico por proteínas de huevo de gallina induce una disminución significativa del fósforo sérico en pacientes con ERC en hemodiálisis.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Se realizó un experimento clínico de prueba de concepto donde cada sujeto será su propio control, en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis de la Unidad Renal RTS - Agencia Cardioinfantil.

5.2. Definiciones Operacionales

Hiperfosfatemia: Nivel sérico de fósforo mayor de 4,5 mg/dl.

Hipofosfatemia: Nivel sérico de fósforo menor de 2,5 mg/dl

5.3. Lugar de investigación

RTS LTDA – Agencia Cardio Infantil es una Unidad Renal ubicada en la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, en Colombia en la Cra 28D N° 163 A - 98. Los pacientes se encuentran en el Programa de Hemodiálisis de dicha institución.

5.4. Población de referencia:

5.4.1. Diana

Pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis.

5.4.2. Accesible

Pacientes adultos con Enfermedad Renal Crónica en el programa de Hemodiálisis de RTS Agencia Cardioinfantil.

5.4.3. Muestra

Pacientes de la población accesible que cumplan con los criterios de inclusión y no con los de exclusión, teniendo en cuenta los siguientes valores:

Error $\alpha = 0,05$

Error $\beta = 0,10$

Desviación estándar de las diferencias = 1

Mediante el programa Tamamu v 1.1, con una medición antes y una después de la intervención, correlación entre las mediciones de 60% y diferencia clínicamente detectable de 1 mg/dL, con prueba de hipótesis a una cola, y asumiendo pérdida de seguimiento o retiro del estudio del 10% se obtuvo una meta de 25 pacientes.

5.5. Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes con edad > 18 años que pertenecían al programa de Hemodiálisis 3 veces por semana, 4 horas por sesión, con Kt/V prescrito mayor de 1.2, de RTS Agencia Cardioinfantil con hiperfosfatemia documentada.

5.6. Criterios de exclusión

- Alergia al huevo
- Índice de masa corporal < 18 Kg/m²
- Incapacidad para dar su consentimiento informado.
- Probabilidad estimada de sobrevida menor de 2 meses.
- KT/V menor de 1,2
- Albuminemia menor de 3,5 g/dl
- Riesgo de desnutrición según valoración nutricional.

5.7. Materiales y métodos.

5.7.1. Intervenciones a realizar

Se indicó a los pacientes disminuir a la mitad el consumo de carnes de todo tipo durante un mes; los días de hemodiálisis se administró al final de cada sesión un refrigerio que incluyó una preparación a partir de albúmina de claras de huevo en polvo, cuya cantidad se calculó según el peso del paciente siguiendo la indicación de la guía del National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) correspondiente a 1,2 gr/Kg/día de proteína. Dicho refrigerio reemplazó la porción de carne de ese día. Al empezar y al mes (P₁ y P₂) se determinó el valor de fósforo dentro de los paraclínicos rutinarios, al igual que el valor de albúmina (A1 y A2). Los pacientes continuaron

tomando sus medicamentos usuales sin suspenderlos y no se realizaron modificaciones sobre la prescripción de la diálisis.

Al ingreso se registraron los datos de identificación del paciente de acuerdo al Anexo 2 y valores de la línea de base incluyendo peso, signos vitales, antecedentes y comorbilidades, PTH, fósforo y calcio.

El desenlace principal medido fue la determinación de la diferencia de medias del fósforo sérico antes y después de la intervención; los desenlaces secundarios fueron la determinación de la diferencia de medias de albúmina sérica, peso y del producto calcio x fósforo durante el período de estudio.

5.7.2. Recolección de datos.

- Se realizó la aproximación al paciente que incluyó la explicación del estudio, la importancia, el propósito, los riesgos y beneficios derivados del mismo y se realizó la firma del consentimiento informado previa resolución de dudas.
- Se diligenció el formato de recolección de datos (Anexo 1).

5.8. Métodos de control de sesgos.

- La información se recogió personalmente por el investigador y se registró en el formato establecido.
- Se evitó el sesgo de selección mediante la observación estricta de los criterios de inclusión y exclusión, sin exclusión de pacientes por hora del día o día de la semana.
- Se evitó el sesgo de mala clasificación apegándose a las definiciones operacionales ya descritas y al seguimiento de estándares de laboratorio ya conocidos y validados para la determinación de fósforo sérico. Se administró la cantidad exacta de proteína de acuerdo al peso del paciente.

- Se evitó el sesgo de confusión evitando modificaciones sobre el tratamiento con captores orales de calcio y parámetros de hemodiálisis durante el mes de intervención. El sustituto proteico de clara de huevo se administró al final de cada sesión de hemodiálisis garantizando así su ingesta.

5.9. Plan de análisis estadístico.

Los datos se incluyeron en una base de datos diseñada específicamente para el estudio en MS Excel Ver 2010. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS V17. La base de datos fue evaluada y verificada para los datos faltantes y datos fuera de rango.

Las variables discretas (sexo, antecedentes) se expresaron como proporciones y porcentajes y las continuas se evaluaron inicialmente para desviaciones del supuesto de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. En caso de distribución normal se usó el promedio y la desviación estándar como medidas de tendencia central y de dispersión respectivamente. En caso de desviaciones significativas del supuesto de normalidad, se utilizó la mediana y el rango intercuartil como medida de tendencia central y de dispersión respectivamente.

La prueba de hipótesis para evaluar diferencias estadísticamente significativas entre el valor de fósforo y las otras variables de interés (albúmina, peso seco, etc.) pre y post intervención, se realizó mediante la prueba T para muestras pareadas.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue aprobado por el comité de investigaciones y el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil, la Universidad del Rosario y Baxter LTDA y se desarrolló observando las normas establecidas en la declaración de Helsinki.

El presente trabajo es considerado una investigación con riesgo mínimo según lo estipulado en el Artículo 11 numeral b) de la Resolución 8430 de 1993, pues el aporte proteico seguirá los lineamientos de las guías internacionales, manteniendo la suplencia vitamínica usual y no se realizarán punciones distintas de las que se hacen rutinariamente durante una sesión de hemodiálisis. Se seguirá además la normatividad consignada por la ley colombiana en dicha resolución y en la Resolución 2378 de 2008 sobre investigación en salud y adopción de Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Todos los sujetos dieron su consentimiento para la participación en el estudio y firmaron el documento destinado para tal fin.

7. VARIABLES

Tabla 2.

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORIAS	NIVEL DE MEDICION
Edad	Edad en años del paciente	----	Numérica
Sexo	Sexo del Paciente	Masculino/ femenino	Nominal
Antecedentes Patológicos	Enfermedades padecidas por el paciente y comorbilidades actuales	----	Nominal
Índice de Masa Corporal	Índice obtenido mediante la fórmula: $\text{Peso} / \text{Talla}^2$	----	Numérica
Fósforo (P1)	Fósforo sérico inicial	----	Numérica
Fósforo (P2)	Fósforo sérico final	----	Numérica
Albúmina (A1)	Albúmina sérica inicial	----	Numérica
Albúmina (A2)	Albúmina sérica final	---	Numérica
KT/V (KTV1)	Dosis de diálisis inicial	----	Numérica
KT/V (KTV2)	Dosis de diálisis final	----	Numérica
Peso seco (PS1)	Peso seco inicial	----	Numérica
Peso seco (PS2)	Peso seco final	----	Numérica
Producto Ca X P (CaP1)	Producto calcio x fósforo inicial	---	Numérica
Producto Ca X P (CaP2)	Producto calcio x fósforo final	---	Numérica

8. CRONOGRAMA

Tabla 3.

ACCIÓN	RESPONSABLE	DURACIÓN
Corrección y terminación de protocolo	Dr. Gustavo Guzmán Dr. Benjamín Wancjer Dra Alejandra Molano Dr. Rodolfo Dennis	Agosto de 2010
Presentación comité de Ética	Gustavo Guzmán Comité de Ética FCI y Universidad del Rosario	Octubre de 2010
Recolección de Datos	Gustavo Guzmán	Noviembre - Diciembre de 2010
Análisis de Datos y Conclusiones	Dr. Gustavo Guzmán Dr. Benjamín Wancjer Dra Alejandra Molano Dr. Rodolfo Dennis	Diciembre de 2010 - Febrero de 2011
Presentación Final Universidad del Rosario	Gustavo Guzmán	Febrero de 2011

9. PRESUPUESTO

Tabla 4.

ITEM	Investigador	RTS	FCI	Total
Papelería	\$ 30.000	0	0	\$ 30.000
Albúmina en polvo	\$ 1.067.200	0	0	\$ 1.067.000
Total				\$ 1.097.000

10. RESULTADOS

Entre diciembre de 2010 y enero de 2011 se incluyeron 25 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y dieron su consentimiento. Las características de la línea de base se muestran en la tabla 5

Tabla 5. Características de la línea de base

Característica	Valor
Número	25
Sexo (H/M)	14/11
Edad (años \pm SD)	55.7 \pm 16.4
IMC* (Kg/m ² \pm SD)	24.9 \pm 3.2
Fósforo (mg/dl \pm SD)	6.22 \pm 0.91
Kt/V	1.52 \pm 0.34
Calcio (mg/dl \pm SD)	9.01 \pm 0.75
Peso seco (kg \pm SD)	64.2 \pm 9.8
Calcio x Fosforo (mg ² /dl ² \pm SD)	56.1 \pm 10.1
Albumina (gr/dl \pm SD)	4.1 \pm 0.34
PTH i (UI/L) (min – max)	218 (2.7 – 2474)

*IMC = Índice de masa corporal.

Un paciente se retiró del estudio por traslado de unidad renal. La PTH intacta tiene distribución que se desvía de la normalidad, con una mediana de 218, rango = 2471, percentil 25 = 95.9, 50 = 218, 75 = 681.7). Las demás variables de estudio presentan una distribución normal al realizar la prueba de Kolmogorov Smirnov; *el fósforo sérico en el análisis global no presentó diferencias significativas (6.22 \pm 0.91 vs 5.65 \pm 1.81, p=0.11)* así como tampoco el Kt/V (1.52 \pm 0.34 vs 1.45 \pm 0.24, p= 0.44), el calcio sérico (9.01 \pm 0.75 vs 8.75 \pm 0.77, p= 0.09), el peso seco (64.2 \pm 9.8 vs 64 \pm 9.8, p= 0.13) ni el producto Calcio x Fósforo (56.1 \pm 10.1 vs 50.1 \pm 19, p = 0.096). *El valor de albúmina sérica disminuyó significativamente (4.1 \pm 0.34 vs 3.8 \pm 0.48, p= 0.02).* (Tabla 6)

Tabla 6. Análisis global

Característica	Inicial	Final	p
Fósforo	6.22 ± 0.91	5.65 ± 1.81	0.11
KTV	1.52 ± 0.34	1.45 ± 0.24	0,44
Calcio	9.01 ± 0.75	8.75 ± 0.77	0.09
Peso seco	64.2 ± 9.8	64 ± 9.8	0.13
Calcio x Fosforo	56.1 ± 10.1	50.1 ± 19	0.09
Albúmina	4.1 ± 0.34	3.8 ± 0.48	0.02

Al realizar el análisis en los pacientes (n=16) con PTH menor de 400 (hasta 8 veces el valor normal inferior) se encontró distribución normal para la mismas variables con disminución significativa en el fósforo sérico (6.28 ± 0.91 vs 5.5 ± 1.55 , $p= 0.045$) y en el producto Calcio x Fósforo (55.95 ± 10.11 vs 46.45 ± 13.41 , $p= 0.01$), sin diferencia significativa en la albúmina sérica (4.23 ± 0.33 vs 4.02 ± 0.32 , $p= 0.07$), KTV (1.44 ± 0.19 vs 1.49 ± 0.24 , $p= 0.51$) ni en el peso seco (62.2 ± 7.2 vs 62.2 ± 7.2 , $p= 0.7$). (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis para PTH ≤ 400 UI/, n = 16.

Característica	Inicial	Final	p
Fósforo	6.28 ± 0.91	5.5 ± 1.55	0.045
KTV	1.44 ± 0.19	1.49 ± 0.24	0.51
Peso seco	62.2 ± 7.2	62.2 ± 7.2	0.7
Calcio x Fosforo	55.95 ± 10.11	46.45 ± 13.41	0.01
Albumina	4.23 ± 0.33	4.02 ± 0.32	0.07

11. DISCUSION

Varios estudios han demostrado que los pacientes en hemodiálisis con fósforo y producto calcio x fósforo elevado presentan peores desenlaces y mayor mortalidad principalmente cardiovascular.^{7,8}

Guida y cols recientemente demostraron en un grupo pequeño de pacientes en hemodiálisis que es posible reemplazar las proteínas de la dieta por un sustituto comercialmente preparado de bajo contenido en fósforo logrando disminución del valor en sangre del mismo sin impactar negativamente el estado nutricional¹². El presente estudio surge a partir de las observaciones hechas por Wancjer B (comunicación verbal) quien logró una disminución del valor sérico del fósforo reemplazando la proteína cárnica por claras de huevo durante 15 días consecutivos del mes. En nuestro estudio se reemplazaron las proteínas de origen cárnico por proteínas derivadas de clara de huevo de gallina teniendo en cuenta que en nuestro país el sistema de salud y buena parte de la población cuenta con recursos económicos limitados. Los resultados muestran que en pacientes con PTH elevada no se logra un adecuado control del fósforo sérico lo que puede ser explicado por la alta probabilidad de tener un adenoma presente paratiroideo con valores muy elevados; sin embargo al analizar a los pacientes con PTH menor de 400 (8 veces el punto de corte inferior), n=16, se encuentra una disminución estadísticamente significativa de fósforo y de producto calcio fósforo con la intervención realizada, sin haberse efectuado cambios sobre la medicación usual (captoreadores de fósforo) ni sobre la prescripción de la terapia dialítica. Es posible que en este grupo de pacientes haya también una mejoría de la PTH inducida por el menor valor de fósforo sérico, lo cual no se evaluó en este estudio.

Aunque el análisis no reveló cambios significativos en el peso, si se evidenció una disminución estadísticamente significativa de albúmina; si bien un promedio de 3.8 g/dl es aún un valor normal y se encuentra por encima de la meta aceptada por las sociedades internacionales de Nefrología, es posible que con una intervención más prolongada en el tiempo ésta disminución adquiriera importancia clínica. Como posible factor que explique esta tendencia encontramos principalmente una adherencia irregular a las indicaciones dietarias y

que los pacientes con PTH elevada cursan con un estado inflamatorio más severo que aquellos con PTH dentro del rango aceptado para hemodiálisis.

El presente estudio tiene como limitación un tamaño de muestra que aunque satisface el cálculo realizado, es pequeño para lograr una extrapolación de los resultados tanto dentro de la unidad renal en que fue realizado como a unidades externas. Adicionalmente no fue posible lograr una buena adherencia al sustituto proteico utilizado ni tampoco un seguimiento estricto de la ingesta diaria de los pacientes en su vida cotidiana. Para determinar el impacto real sobre el perfil nutricional sería necesario utilizar marcadores séricos más fidedignos como la prealbúmina, así como técnicas de evaluación de composición corporal basadas en bioimpedancia eléctrica que no están disponibles en el momento en nuestro país.

12. CONCLUSIONES

En pacientes con hiperfosfatemia que se encuentran en hemodiálisis y que tienen $PTH \leq 400$ UI/L se logra una disminución estadísticamente significativa tanto del fósforo como del producto calcio x fósforo con la intervención realizada. Este beneficio no se observó en el análisis global que incluyó a los pacientes con PTH elevada.

La sustitución de proteínas de origen cárnico por proteína de clara de huevo de gallina indujo una disminución estadísticamente significativa del valor de albúmina sérica sin impacto sobre el peso en la población global.

Los hallazgos de este estudio sirven como base para nuevos estudios en los que el diseño sea aleatorio, multicéntrico y el seguimiento se realice a largo plazo.

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFEECTO DE LA SUSTITUCIÓN DE LA PROTEÍNA DE ORIGEN MUSCULAR SOBRE EL FOSFATO SÉRICO EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

FUNDACIÓN CARDIO INFANTIL
RTS – BAXTER LTDA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

Estimado Señor (a):

Invitación. Los autores cordialmente lo invitamos a que participe en el estudio, *EFEECTO DE LA SUSTITUCIÓN DE LA PROTEÍNA DE ORIGEN MUSCULAR SOBRE EL FOSFATO SÉRICO EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS*, el cual no tiene ningún costo para usted. Su decisión de tomar parte en este estudio es enteramente voluntaria. Por favor, lea este formulario de consentimiento cuidadosamente, y haga cuantas preguntas considere. Si usted decide participar, podrá abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto tenga impacto alguno sobre su terapia usual por parte de su nefrólogo tratante.

Propósito del estudio: el propósito de este estudio es determinar si existe una correlación entre la disminución del consumo de proteínas de origen cárnico sustituyéndolas por proteínas de huevo de gallina (clara del huevo) y la variación de los niveles de una sustancia en la sangre llamada “fósforo” que se eleva en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica a pesar de la realización de hemodiálisis adecuada y toma juiciosa de medicamentos.

Procedimiento: una vez se confirme que usted cumple con los criterios de inclusión y no con los de exclusión se registraran sus datos en un formato especial diseñado para tal fin. Los niveles de fósforo y otras pruebas de química sanguínea se obtendrán del circuito de hemodiálisis, de modo que no se realizarán punciones adicionales venosas o arteriales al comienzo y al final del estudio. Las muestras serán procesadas y luego desechadas.

Si usted come carne de cualquier tipo todos los días de la semana, se le pedirá que no lo haga los días de hemodiálisis. Esos días en el refrigerio de la Unidad Renal se le proporcionará un refrigerio con claras de huevo del tamaño adecuado para su peso seco. Si usted no come carne todos los días, se le pedirá que la mitad de los días que lo hace reemplace la carne por el refrigerio mencionado. La duración de la dieta del estudio es de un mes.

Se diligenciará un formato para registrar sus datos de identificación, antecedentes y comorbilidades, signos vitales, peso y talla, laboratorios.

Al final del estudio usted puede conocer los resultados y conclusiones del mismo.

Riesgos y beneficios: existe la posibilidad de que usted no obtenga beneficio alguno por participar en el estudio; también es posible que el valor de fósforo en sangre disminuya; de ser así los datos podrían ser la base para un estudio más grande sobre hiperfosfatemia en pacientes en hemodiálisis lo que puede traducirse en una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares y morbilidad derivada de la hiperfosfatemia. Usted no tendrá beneficio económico por participar en este estudio. La suplencia vitamínica usual se mantendrá y la sustitución de proteínas se hará de acuerdo a su peso evitando así el riesgo de desnutrición. Las claras de huevo no contienen colesterol así que no se espera que haya cambios en las grasas de la sangre, en otros parámetros bioquímicos ni riesgos para su seguridad personal. Este tratamiento es adicional a los medicamentos que su nefrólogo tratante le está ya suministrando los cuales no deben ser suspendidos.

Durante todo el tiempo su evolución será valorada por su nefrólogo tratante sin que los datos recogidos para la investigación modifiquen el curso de su tratamiento.

Confidencialidad: Los datos obtenidos durante el estudio serán mantenidos de manera indefinida. Los resultados del estudio serán confidenciales y solamente se presentaran en forma global como resultado de la población general, pero no se darán a conocer en forma particular e independiente. Su información será guardada en formularios y serán mantenidos en la Fundación Cardioinfantil para ser analizados estadísticamente por el equipo de investigadores. Ninguna persona ajena al equipo de investigación y personal de salud a su cargo podrá obtener esta información sin su permiso, y sólo será usada para propósitos investigativos.

_____ Nombre del paciente o Representante	_____ Nombre del testigo
_____ Firma del Paciente o su Representante	_____ Firma del Testigo
_____ Nombre del investigador	_____ Firma del Investigador

Este protocolo de investigación ha sido presentado y discutido por los Comités de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología, RTS LTDA y aprobado por la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario.

GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

ANEXO 2. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

*EFECTO DE LA SUSTITUCION DE LA PROTEINA DE ORIGEN MUSCULAR
SOBRE EL FOSFATO SERICO EN PACIENTES EN HEMODIALISIS*

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

FECHA: ____-____-____

HISTORIA CLINICA: _____

SEXO: _____

EDAD: _____

TELEFONO: _____ DIRECCION: _____

ANTECEDENTES Y COMORBILIDADES:

Día 0

Peso ____ Talla ____ Índice Masa Corporal: ____ TAS ____ TAD ____ FC ____ FR ____ T° ____

Albúmina: ____ PTH ____ Kt/V ____ Producto Ca x P ____

Otros _____

P₀ ____ P₃₀ ____ ΔP ____

Día 30

Peso ____ Talla ____ Índice Masa Corporal: ____ TAS ____ TAD ____ FC ____ FR ____ T° ____

Albúmina: ____ Kt/V ____ Producto Ca x P ____

Otros _____

Complicaciones: _____

Observaciones: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR .

13. BIBLIOGRAFIA

1. TONELLI M, PANNU N, MANNS B. Oral Phosphate Binders in Patients with Kidney Failure. *N Engl J Med* 2010; 362:1312-24.
2. MCINTYRE C, PAI P, WARWICK G. Iron-Magnesium Hydroxycarbonate (Fermagate): A Novel Non-Calcium-Containing Phosphate Binder for the Treatment of Hyperphosphatemia in Chronic Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 401–409, 2009
3. KOPPLE J. K/DOQI Nutrition In Chronic Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 6, Suppl 2 (June), 2000: pp S1-S3
4. MOE S, SPRAGUE S. Chp 52 – Mineral Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8 ed. Philadelphia. USA. 2007
5. PALAVECINO N. Nutricion para el alto rendimiento. [www. Libros en red.com](http://www.Libros en red.com)
6. LARSSON T, NISBETH U et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney International*, Vol. 64 (2003), pp. 2272–2279
7. EDWARDS R. Disorders of phosphate metabolism in chronic renal disease. *Current Opinion in Pharmacology* 2002, 2:171–176.
8. BLOCK G, KLASSEN P, LAZARUS M. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208–2218, 2004
9. STEVENS L, DJURDJEV O, CARDEW S. 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

10. EKNOYAN G, LEVIN A, LEVIN NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1-201
11. SLATOPOLSKY E, BROWN A, DUSSO A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001, 37:S54-S57
12. MALLUCHE HH, MONIER-FAUGERE M-C. Hyperphosphatemia: pharmacologic intervention yesterday, today and tomorrow. *Clin Nephrol* 2000, 54:309-317.
- 13 . GUIDA B, PICCOLI A, TRIO R. Dietary phosphate restriction in dialysis patients: A new approach for the treatment of hyperphosphataemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2010). XX, 1 – 6.
14. GOODMAN WG, GOLDIN J, KUIZON BD. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-1483.
15. CHERTOW GM, DILLON M, BURKE SK. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51:18-26.