



Hiperfosfatemia en pacientes con hemodiálisis de México. Estudio multicéntrico nacional

Méndez-Durán Antonio^a, Reyes-Sánchez Ivonne^b, Esquivel-Salgado Geovani^b, Renoirte-López Karina^{c,e}, Álvarez-Bazaldúa Claudia-Alejandra^d

(a) *Actividad Médica Privada. Ciudad de México, México*

(b) *Instituto Mexicano del Seguro Social. Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. Servicio de Nefrología. Ciudad de México, México*

(c) *Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Hospital Civil Guadalajara. Servicio de Nefrología. Guadalajara, México*

(d) *IGSA Medical Services, Río Verde. Unidad de Hemodiálisis. San Luis Potosí, México.*

Recibido el 11 de abril de 2022; aceptado el 19 de abril de 2022

PALABRAS CLAVE

Epidemiología.
Enfermedad renal crónica.
Hiperfosfatemia.
Sevelamer.
Riesgo cardiovascular.

Resumen:

Introducción:

La incapacidad tubular renal para eliminar fósforo genera hiperfosfatemia, una complicación que se exagera de manera proporcional al grado de daño renal y conduce al incremento del riesgo cardiovascular.

Objetivo:

Determinar la frecuencia de hiperfosfatemia en población mexicana con tratamiento de hemodiálisis crónica.

Material y métodos:

Estudio multicéntrico nacional del mundo real, realizado del 1 de enero a 31 de marzo de 2022. Incluye sujetos con hemodiálisis crónica (permanencia > 3 meses) de alta eficiencia, >16 años, de sector público y privado. No incluye pacientes tratados con quelantes de fósforo o análogos de receptores de vitamina D. Identifica género, edad, causas de insuficiencia renal, valores séricos de fósforo (mg/dL), calcio (mg/dL) y hormona paratiroidea (pg/mL).

Resultados:

1.516 pacientes prevalentes, 776 del sector público (51%) y 750 privado (49%). 903 (60%) varones y 603 mujeres (40%), con edad promedio 57 años (rng: 16 – 84). 388 con diabetes (26%), 365 hipertensión arterial (24%) y no filiada (50%). El calcio sérico promedio fue de 8.7 mg/dL (DS +0.91; rango: 6,2 – 12,7), fósforo 5,1 mg/dL (DS +1,69; rng: 2,5 – 18,1). 897

presentaron hiperfosfatemia (59%), leve 743 (49%), moderada 112 (7%) y severa 42 (3%). En 60% se determinó hormona paratiroidea, valor promedio 784 pg/mL (DS +640.78; rng: 56-3,803). Los pacientes tuvieron Kt/V promedio de 1.2, (rng: 1,2 a 1,6).

Conclusiones:

La HPFT es frecuente en pacientes con hemodiálisis crónica, la cual afecta por igual, independiente del género, grupo de edad y causa primaria de la enfermedad.

© 2022 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Hiperfosfatemia Mexikoko hemodialisia duten pazienteengan. Zentro anitzeko azterketa nazionala

Laburpena:

Sarrera:

Fosforo kentzeko giltzurrunetako ezintasun tubularrak hiperfosfatemia sortzen du, eta konplikazio hori giltzurrunetako kaltearen proportzioan areagotzen da, eta arrisku kardiobaskularra handitzera eramaten du.

Helburua:

Hemodialisi kronikoaren tratamendua duten mexikarren artean hiperfosfatemiaren maiztasuna zehaztea.

Materiala eta metodoak:

Mundu errearen zentro anitzeko azterketa nazionala, 2022ko urtarrilaren 1etik martxoaren 31ra. Hemodialisi kronikoa (3 hilabete baino gehiago irautea) duten subjektuak barne hartzen ditu, 16 urtetik gorakoak, sektore publikokoak eta pribatukoak. Ez dira sartzen fosforoaren kelanteekin edo D bitaminaren hartzaileen antzekoekin tratatutako pazienteak. Generoa, adina, giltzurrun-gutxiegitasunaren kausak, fosforoaren balio serikoak (mg/dL), kaltzioa (mg/dL) eta hormona paratiroidea (pg/mL) identifikatzen ditu.

Emaitzak:

1,516 subjektu prebalente, 776 sektore publikokoak (%51) eta 750 pribatuak (%49). 903 (%60) gizonezkoak eta 603 emakumezkoak (%40), batez besteko adina 57 urtekoa (rng: 16 – 84). 388 diabetesarekin (%26), 365 hipertentsio arterialarekin (%24) eta filiatu gabearekin (%50). Batez besteko kaltzio serikoa 8.7 mg/dL izan zen (DS +0.91; rng: 6,2 – 12,7), fosforoa 5,1 mg/dL (DS +1,69; rng: 2,5 – 18,1). 897k hiperfosfatemia izan zuten (%59), 743k arina (%49), 112k moderatua (%7) eta 42k larria (%3). %60an hormona paratiroidea zehaztu zen, batez besteko balioa 784 pg/mL (DS +640.78; rng: 56-3,803). Pazienteek, batez beste, 1.2 Kt/V izan zuten (rng: 1,2tik 1,6ra).

Ondorioak:

HPFTa ohikoa da hemodialisi kronikoa duten pazienteetan, eta berdin eragiten du, generoa, adin-taldea eta gaixotasunaren kausa nagusia alde batera utzita.

© 2022 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Hiperphosphatemia in the hemodialysis of Mexico. National multicenter study

Abstract:

Introduction:

Renal tubular inability to eliminate phosphorus generates hyperphosphatemia, a complication that is exacerbated proportionally to the degree of renal damage and leads to increased cardiovascular risk.

GILTZA-HITZAK

Epidemiologia.
Giltzurrunetako gaixotasun kronikoa.
Hhiperfosfatemia.
Sevelamerra.
Arrisku kardiobaskularra.

KEYWORDS

Epidemiology.
Chronic kidney disease.
Hyperphosphatemia.
Sevelamer.
Cardiovascular risk.

Objective:

To determine the frequency of hyperphosphatemia in the Mexican population with hemodialysis chronic treatment.

Material and methods:

Real-world national multicenter study, conducted from January 1 to March 31, 2022. It includes subjects with hemodialysis chronic (>3 months stay) of high-efficiency, >16 years of age, from the public and private sectors. Does not include treatment patients with phosphate binders or vitamin D receptor analogs. Identifies gender, age, causes of kidney failure, serum phosphorus values (mg/dL), calcium (mg/dL) and parathyroid hormone (pg/mL).

Results:

1,516 prevalent subjects, 776 from the public sector (51%) and 750 private (49%). 903 (60%) men and 603 women (40%), with a mean age of 57 years (range: 16 – 84). 388 with diabetes (26%), 365 arterial hypertension (24%) and unknown (50%). Mean serum calcium was 8.7 mg/dL (SD +0.91; rng: 6.2 – 12.7), phosphorus 5.1 mg/dL (SD +1.69; range: 2.5 – 18.1). 897 presented hyperphosphatemia (59%), mild 743 (49%), moderate 112 (7%) and 42 severe (3%). Parathyroid hormone was determined in 60%, mean value 784 pg/mL (SD +640.78; range: 56-3,803). The patients had a mean Kt/V of 1.2, (rng: 1.2 to 1.6).

Conclusions:

Hyperphosphatemia is frequent in patients with chronic hemodialysis, which affects it equally, regardless of gender, age group and primary cause of the disease. © 2022 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) representa el desenlace de diversos trastornos metabólicos e hipertensivos que afectan a la población adulta principalmente¹, es una enfermedad que evoluciona de manera progresiva e incapacitante, cuya mortalidad se ve incrementada por el riesgo cardiovascular².

En 2017, la prevalencia global de ERC fue estimada en 9.1% (8.5-9.8%), con unos 700 millones de sujetos afectados; en 2019 de 11%, con 850 millones y actualmente, se estima en 13.4% (11.7 – 15.1%), con la existencia de mil millones de casos; y el número de pacientes en diálisis oscila de 4.9 a 7 millones^{3,4}.

Derivado de la incapacidad tubular renal para eliminar el fósforo, la hiperfosfatemia (HPFT) se convierte en complicación frecuente, la cual se exagera de manera proporcional al grado de daño renal.

Estas alteraciones se engloban en un conjunto de alteraciones bioquímicas y clínicas en el término Trastornos del Metabolismo Mineral y Óseo, en donde participan de manera conjunta el calcio, fósforo, vitamina D y hormona paratiroidea; los cuales convergen y conducen a desarrollar predominantemente trastornos vasculares y músculo esqueléticos caracterizados por depósitos cálcicos en la capa media vascular⁵.

En la fisiopatogenia del HPFT el fósforo estimula producción de hormona paratiroidea (PTH) y el factor de crecimiento para fibroblastos 23 (FGF23), con lo cual se promueve la excreción del fósforo en orina.

Sin embargo, también se suprime la síntesis renal de vitamina D, provocando disminución de la absorción de calcio y fósforo intestinal generando un sobre estímulo paratiroideo y un círculo vicioso dado por la triada hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperparatiroidismo.

La HPFT, además de los trastornos del metabolismo mineral y óseo que ocasiona, también tiene otras implicaciones en el enfermo renal crónico, por ejemplo, constituye la segunda causa de resistencia a los agentes eritropoyéticos y perpetúa el grado de anemia⁶. El objetivo del trabajo es un estudio multicéntrico nacional en pacientes en hemodiálisis en México.

Material y métodos*Tipo de estudio*

Multicéntrico nacional de vida real.

Sede y período de estudio

Estudio que incluye hospitales del sector público y privado que realizan hemodiálisis.

Datos recolectados

Del 1 de enero al 28 de febrero de 2022.

Criterios de inclusión

Pacientes con hemodiálisis crónica (permanencia > 3

meses), de alta eficiencia (mínimo tres horas de tratamiento, tres veces cada semana y uso de membrana de diálisis de alto flujo, $Kt/V > 1.2 \text{ m}^2$), > 16 años de edad.

Criterios de no inclusión

Pacientes en tratamiento farmacológico para hiperfosfatemia basados en agentes cálcicos o no cálcicos y análogos de receptores de vitamina D, < 16 años de edad, antecedente de hiperparatiroidectomía.

Criterios de eliminación

Pacientes con valor de fósforo $< 2.5 \text{ mg/dL}$.

Tamaño de muestra

Obtenida por conveniencia.

Variables de estudio

Género, edad, presencia de diabetes, hipertensión arterial o causas no filiadas, valores séricos de creatinina (mg/dL), calcio (mg/dL), fósforo (mg/dL), hemoglobina (mg/dL), hormona paratiroidea (pg/mL), Kt/V .

Clasificación de la hiperfosfatemia

2.5 a 4.4 mg/dL: valor normal; 4.5 a $< 7.5 \text{ mg/dL}$: hiperfosfatemia leve; 7.5 a $< 9.0 \text{ mg/dL}$: hiperfosfatemia moderada y $> 9 \text{ mg/dL}$: hiperfosfatemia severa.

Análisis de los datos

Debido a la naturaleza de la investigación, se aplicaron medidas estadísticas descriptivas, se obtuvo la diferencia de dos medias independientes y se aplicó la prueba t, aceptando un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística.

Financiación

La participación de los colaboradores no conlleva remuneración económica. La recolección de los datos no implicó costos al paciente o a la sede participante.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales:

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos:

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado:

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de interés

Ningún colaborador manifiesta conflictos de interés.

Contribución de los autores

Todos los colaboradores participaron de igual ma-

nera en la recolección de los datos. La selección y análisis de los datos estuvo a cargo de una ingeniera estadista. La redacción del manuscrito final y el proyecto de publicación estuvo a cargo del líder de la investigación.

Resultados

Se incluyeron 1.516 pacientes, 903 (60%) masculinos, 613 femeninos (40%), con edad promedio 57 años (rango: 16 - 84). 388 con diabetes mellitus (26%), 365 hipertensión arterial (24%) y no filiada 763 (50%).

Los valores promedio de calcio fueron 8.7 mg/dL (DS +0.91; rango: 6.2 - 12.7) y de fósforo 5.1 mg/dL (DS +1.69; rango: 2.5 - 18.1). En 30% de los pacientes se determinó hormona paratiroidea, los valores promedio encontrados fueron 784 pg/mL (DS +640.78; rng: 56-3,803). Los valores de fósforo por causa de ERC fueron de 5.1 mg/dL en diabetes (rng: 2.5 - 10.7), 5.1 mg/dl para hipertensión arterial (rng: 2.5 - 18.1) y 5.2 mg/dL (rango: 2.5 -11.8) en causas no filiadas. p ns.

Tabla I. Se encontró hiperfosfatemia en 897 pacientes (59%). Figura 1. La hiperfosfatemia leve se presentó en 743 (49%), moderada 112 (7%) y severa 42 (3%). Figura 2. El grado de hiperfosfatemia en masculinos y femeninos fue leve en 379 (66.4) y 283 (45.5%), moderada en 61 (6.8%) y 39 (6.4%) y severa en 23 (2.5%) y 12 (2%); respectivamente. Los valores séricos promedio del fósforo en los grupos de edad de 16 a 40 años fueron 5.3 mg/dL (rng: 2.5-10.9), de 41 a 60 de 5.3 mg/dL (rng: 2.5 - 11.8), 61 a 80 de 4.7 mg/dL (rng: 3.3-10.1) y > 80 de 4.4 mg/dL (rng: 2.5 -10.1). p ns. Tabla II. El Kt/V promedio fue de 1.2 (rng: 1.2 a 1.6).

Discusión

Desde hace una década se demostró que tanto niveles séricos altos y bajos de fósforo, calcio y hormona paratiroidea están asociados a un incremento del riesgo de mortalidad, así como la relación directa de riesgo con la mayor concentración. Más del 50% de las muertes en IRC son atribuidas a causa cardiovascular, la enfermedad coronaria constituye el primer lugar; otras series han encontrado calcificación coronaria superior al 90% de los casos en pacientes que reciben diálisis. Sin embargo, el proceso de calcificación también se observa en arterias periféricas^{7,8}.

En 2003, la *Guía de práctica clínica Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* recomendaban para ERC 5D mantener el fósforo entre 3.5 y 5.5 mg/dL, albúmina corregida con calcio entre 8.4 y 9.5 mg/dL y PTH entre 150 y 300 pg/mL^{9,10,11}.

Este estudio permitió identificar que la frecuencia de HPFT leve afectó el mayor número de pacientes y que los valores de fósforo encontrados en esta serie son similares a lo descrito en la mayoría de los reportes de la literatura, a diferencia de la PTH que observó valores superiores.

Tabla I. Características generales de los pacientes

Variable	Valor
Masculinos	903 (60%)
Femeninos	613 (40%)
Edad promedio (años)	57 (rng: 16 – 84).
Diabetes mellitus	388 (26%)
Hipertensión arterial	365 (24%)
No filiada	763 (50%)
Sector público	740 (49%)
Sector privado	776 (51%)
Calcio (mg/dL)	8,7 (DS \pm 0,91; rng 6,2 – 12,7)
Fósforo (mg/dL)	5,1 (DS \pm 1,69; rng 2,5 – 18,1)
Hormona paratiroidea (pg/mL)	784 (DS \pm 640,78; rng 56-3,803)

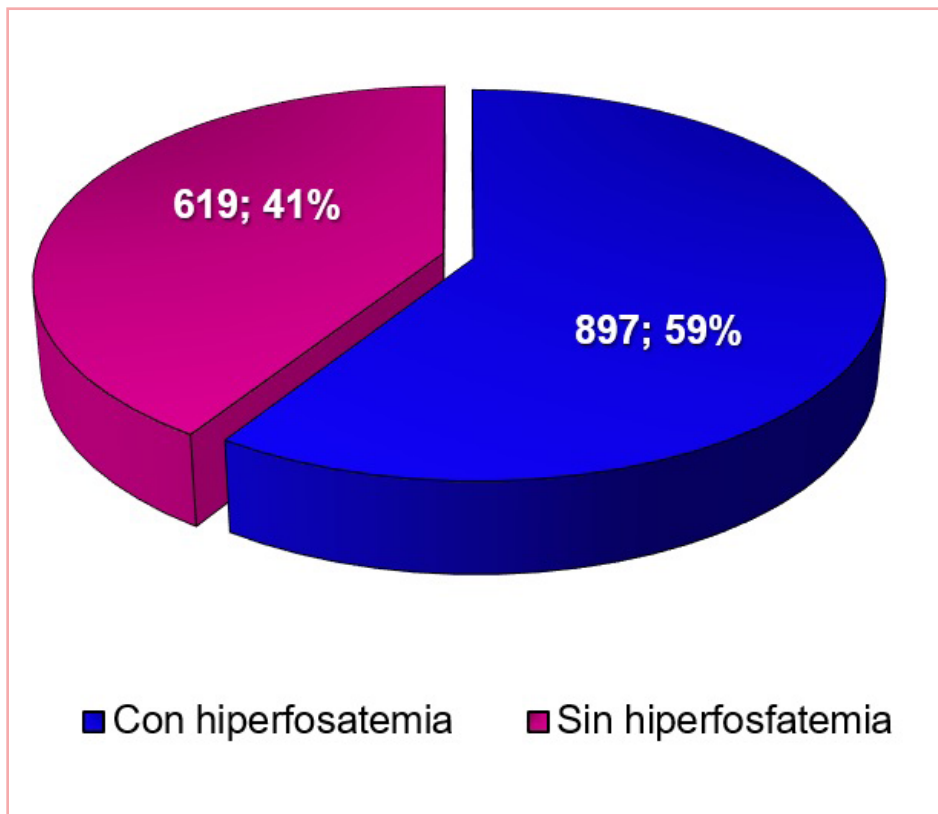


Figura 1. Frecuencia de hiperfosfatemia.

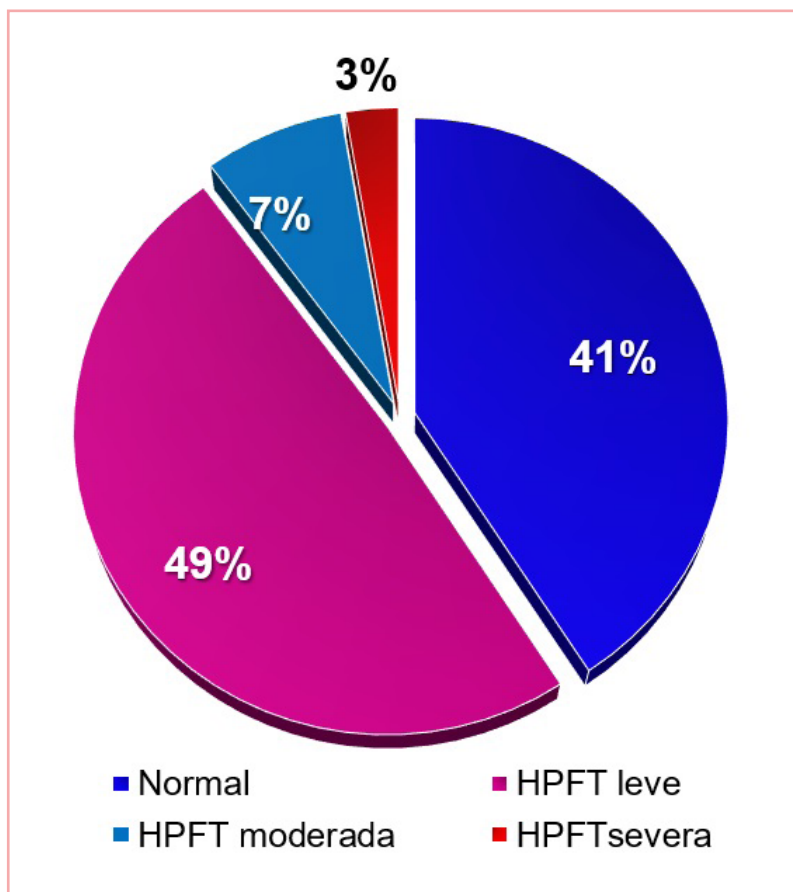


Figura 2. Grados de hiperfosfatemia.

Tabla II. Valores de fósforo (mg/dL) según causa de ERC y grupo de edad

Variable	Valores	p
Causa de IRC		
Diabetes	5.1 mg/dL (rng: 2.5 – 10.7)	ns
Hipertensión arterial	5.1 mg/dl (rng: 2.5 – 18.1)	
No filiada	5.2 mg/dL (rng: 2.5 -11.8)	
Edad (años)		
16- 40	5.3 mg/dL (rng: 2.5-10.9)	ns
41 a 60	5.3 mg/dL (rng: 2.5 – 11.8)	
61 a 80	4.7 mg/dL (rng: 3.3-10.1)	
>80	4.4 mg/dL (rng: 2.5 -10.1)	

En la generación de HPFT tiene un papel determinante el consejo nutricional y el acompañamiento en el tratamiento crónico. La evaluación periódica del estado nutricional permite al paciente seleccionar adecuadamente los alimentos con menor contenido de elementos que perjudiquen su salud y por supuesto que contribuyan a reducir el nivel sérico de fósforo y mantener el control, lo cual lo conducirá a reducir el riesgo de complicaciones, de gastos hospitalarios y de mejorar la supervivencia.

Desafortunadamente, en México la obesidad es un trastorno altamente prevalente, lo cual es un reflejo de una mala nutrición, que requiere estrategias efectivas para mejorar en todos los grupos de edad en beneficio de las enfermedades metabólicas e hipertensivas asociadas¹²⁻¹³.

Los cambios al estilo de vida y la transgresión a la dieta en población general y aún en población que recibe diálisis, contribuye de manera determinante a incrementar los niveles de fósforo, sodio y potasio, que definitivamente contribuirán al aceleramiento del daño vascular e incrementar el riesgo cardiovascular^{14,15}.

Los trastornos del metabolismo mineral y óseo aún son temas con gran oportunidad de abordaje por el especialista y por el equipo multidisciplinario. La identificación de los problemas cardiovasculares se detecta generalmente de forma tardía y en ese momento es cuando la relevancia de la complicación toma la importancia debida^{16,17,18}.

La inercia diagnóstica y terapéutica en los trastornos del metabolismo mineral y específicamente en la identificación de hiperfosfatemia obedece a múltiples factores, destacan el desconocimiento de la alteración, la presentación de complicaciones por estas moléculas en una forma tardía que generalmente no se identifican clínicamente, la falta de reactivos para realizar las determinaciones bioquímicas séricas de calcio, fósforo, albúmina y hormona paratiroidea, la inexistencia de medicamentos dirigidos contra el HPFT e hiperparatiroidismo¹⁹; entre otros de índole normativa o institucional, como es el caso México en donde la *Norma Oficial para la Práctica de la Hemodiálisis*, siendo un documento oficial no contempla la determinación de elementos que permitan identificar trastornos del metabolismo mineral y óseo, con las consecuentes implicaciones²⁰.

La evidencia actual demuestra que la hiperfosfatemia es directamente proporcional al grado de daño renal, por lo que, en fases iniciales de la enfermedad renal, el uso de quelantes de fósforo y sevelámer no han demostrado diferencia estadística en la reducción del riesgo cardiovascular en los estadios tres a cinco^{9,21}.

Los trastornos del metabolismo mineral se asocian con el desarrollo de enfermedad valvular cardíaca, con una prevalencia desde 20 a 59% de afección valvular aórtica, mitral o ambas; incluyen hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica, hiperparatiroidismo, incremento del factor de creci-

miento trofoblástico²³, así como niveles reducidos del co-receptor klotho^{22,23}.

La HPFT genera hipertensión arterial, la cual está dada por incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, incremento de nivel sérico de renina, disfunción aguda del endotelio, expresión mayor de endotelina uno y disminución de la expresión de la proteína klotho y el propio deterioro de la función renal²⁴.

El estrés oxidativo incrementado, la liberación de citocinas proinflamatorias, alteraciones en la regulación del factor de transcripción osteogénico, disminución de fetuína A, deficiencia de alfa-klotho y el remodelamiento de la matriz extracelular, son factores relacionados con la aterosclerosis y el crecimiento ventricular^{25,26,27}.

Existe evidencia suficiente que demuestra la relación directa que tiene la concentración sérica de fósforo con el inicio del proceso fisiopatológico de la calcificación vascular y el incremento del riesgo cardiovascular, así como el beneficio de diferentes fármacos cálcicos y no cálcicos usados para el control de la hiperfosfatemia, los cuales han sido superados con sevelámer^{28,29,30}.

Este estudio del mundo real permitió identificar la frecuencia de hiperfosfatemia en pacientes que reciben hemodiálisis tanto en el medio sanitario público como privado y ha brindado diferentes oportunidades de mejora para aplicar en los pacientes con el fin de interrumpir la cascada fisiopatológica de riesgo y muerte de origen cardiovascular, en donde la reducción del fósforo en la dieta juega un papel determinante en el control del fósforo (Figura 3).

Las conclusiones de este estudio multicéntrico, a pesar de recibir hemodiálisis de alta eficiencia, la HPFT afectó a más de la mitad de los pacientes sin diferencia al género, grupo de edad y causa primaria de la enfermedad. La detección bioquímica de los trastornos del metabolismo mineral representa una gran oportunidad para reducir el riesgo cardiovascular y disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. Méndez DA, Ignorosa-LM, Pérez AG, Rivera RF, González IF, Dávila TJ. Estado actual de las terapias sustitutivas de la función renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016; 54:588-93.
2. Bover J, Aguilar A, Arana C, Molina P, Lloret MJ, Ochoa J, et al. Clinical approach to vascular calcification in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease: mineral-bone disorder-related aspects. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 19; 8:642718.
3. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1165:3-15.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in

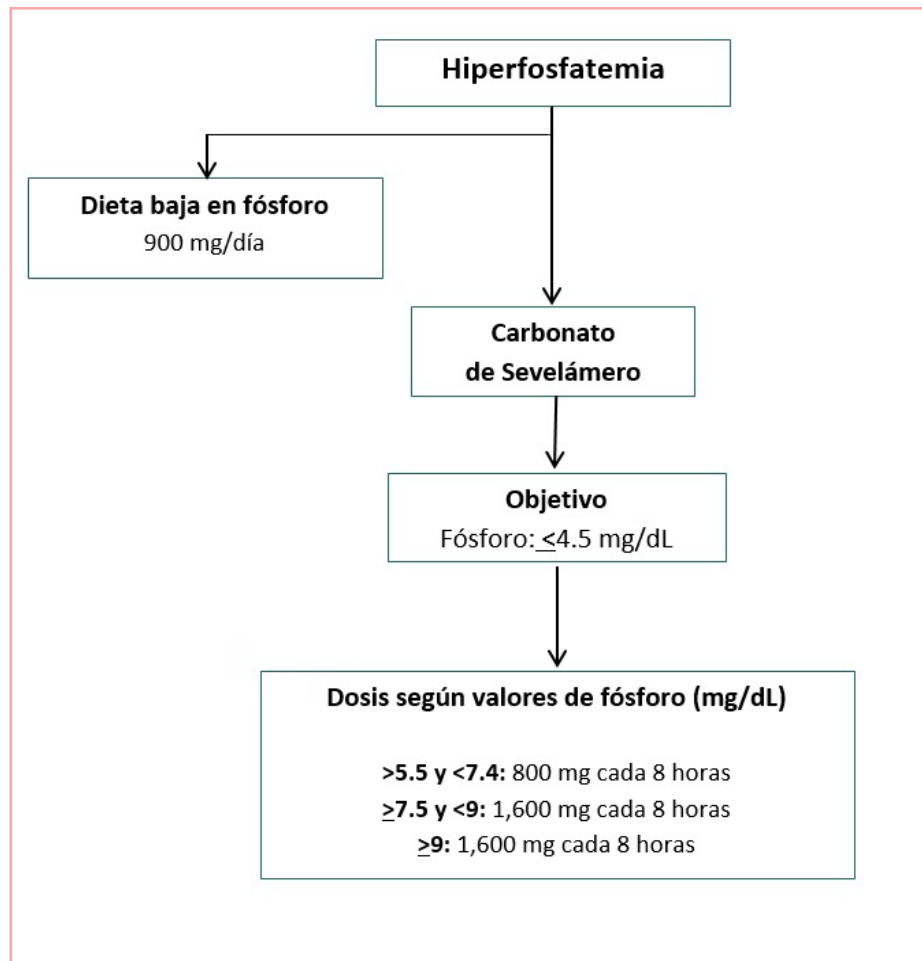


Figura 3. Guía rápida para el manejo de la hiperfosfatemia.

Las recomendaciones nutricionales basadas en una dieta reducida en fósforo constituyen el mejor aliado del tratamiento farmacológico.

Monitoreo del fósforo: ERC 3: seis a 12 meses; ERC 4: tres a seis meses; ERC 5: uno a tres meses, ERC 5D: uno a dos meses.

- 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396:1204-22.
5. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017; 7:1-59.
 6. Zwakenberg SR, de Jong PA, Hendriks EJ, Westering J, Spiering W, de Borst GJ, et al. Intimal and medial calcification in relation to cardiovascular risk factors. *PLoS One*. 2020 Jul 13;15:e0235228.
 7. Wang XR, Zhang JJ, Xu XX, Wu YG. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2019; 41:244–56.
 8. Cano-Megías M, Guisado-Vasco P, Bouarich H, de Arriba-de la Fuente G, de Sequera-Ortiz P, Álvarez-Sanz C, et al. Coronary calcification as a predictor of cardiovascular mortality in advanced chronic kidney disease: a prospective long-term follow-up study. *BMC Nephrol*. 2019; 20:188.
 9. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30:1542-51.
 10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(Suppl 3):S1-201.
 11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009; 113:S1-130.
 12. Palafox-Serdán F, Luna-Montiel OA, Pablo-Franco SE, Guillen-Tejada DL, Carreño-Vázquez SD, Silva Pereira TS, et al. Nutritional guideline for the

- management of mexican patients with CKD and hyperphosphatemia. *Nutrients*. 2020; 12:3289.
13. Puchulu MB, Ogonowski N, Sanchez-Meza F, Cuevas ML, Miranda-Alatraste P. Dietary phosphorus to protein ratio for the mexican population with chronic kidney disease. *J Am Coll Nutr*. 2018; 38:1-1.
 14. Lou-Arnal LM, Arnaudas-Casanova L, Caverni-Muñoz A, Vercet-Tormo A, Caramelo-Gutiérrez R, Munguía-Navarro P, et al. Fuentes ocultas de fósforo: presencia de aditivos con contenido en fósforo en los alimentos procesados. *Nefrología*. 2014; 34:498-506.
 15. Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA, Johansson L, Cozzolino M, Fouque D. The role of phosphate in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13: 27-38.
 16. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018; 93:1060-72.
 17. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52:519-30. 18.- Perry CM, Plosker GL. Sevelamer carbonate: a review in hyperphosphataemia in adults with chronic kidney disease. *Drugs*. 2014; 74:771-92.
 18. Gallieni M, De Luca N, Santoro D, Meneghel G, Formica M, Grandaliano G, et al. Management of CKD-MBD in non-dialysis patients under regular nephrology care: a prospective multicenter study. *J Nephrol*. 2016; 29:71-8.
 19. NORMA Oficial Mexicana NOM-003-SSA3-2010, Para la práctica de la hemodiálisis. Secretaría de Salud de México. México. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/35874/NOM-003-SSA3-2010.pdf>
 20. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11:232-44.
 21. Ureña-Torres P, D'Marco L, Raggi P, García-Moll X, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Valvular heart disease in CKD: more common and calcification than appreciated. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35:2046-53.
 22. Di Lullo L, Gorini A, Bellasi A, Morrone LF, Rivera R, Russo L, et al. Fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone predict extent of aortic valve calcifications in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015; 8:732-6.
 23. Mendes M, Resende L, Teixeira A, Correia, J, Silva G. Blood pressure and phosphate level in diabetic and non-diabetic kidney disease: results of the cross-sectional "Low Clearance Consultation" study. *Porto Biomed J*. 2017; 2: 301-5.
 24. Shin S, Kim KJ, Chang HJ, Cho I, Kim YJ, Choi BW, et al. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography. *Eur Heart J*. 2012; 33:2873-81.
 25. Zhou C, Shi Z, Ouyang N, Ruan X. Hyperphosphatemia and cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Mar 4; 9:644363.
 26. Voelkl J, Lang F, Eckardt KU, Amann K, Kuro-O M, Pasch A, et al. Signaling pathways involved in vascular smooth muscle cell calcification during hyperphosphatemia. *Cell Mol. Life. Sci*. 2019; 76:2077-91.
 27. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005; 68:1815-24.
 28. Bover J, Trinidad P, Jara A, Soler-Majorala J, Martín-Malo A, Torres A, et al. Bodas de plata: 25 años de la primera demostración del efecto directo del fósforo en la célula paratiroidea. *Nefrología*. 2022; DOI: 10.1016/j.nefro.2021.12.005.
 29. Wang AY, Pasch A, Wong CK, Chu IM, Tang TK, Chu J, et al. Long-term effects of sevelamer on vascular calcification, arterial stiffness, and calcification propensity in patients receiving peritoneal dialysis: the randomized pilot SERENE (sevelamer on vascular calcification, arterial stiffness) trial. *Kidney Med*. 2021 Nov 2; 4:100384. doi: 10.1016/j.xkme.2021.10.0002