

**Diálogos entre investigadores
básicos y clínicos:
hiperfosfatemia**

**Dialogues between basic and
clinical researchers:
hyperphosphatemia**

10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00062

10/31/2024

00062 Artículo Especial

Diálogos entre investigadores básicos y clínicos: hiperfosfatemia

Minerva Rodríguez García¹, Manuel Naves Díaz²

¹Área Gestión Clínica de Nefrología. ²Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo

Recibido: 16/09/2024

Aceptado: 26/09/2024

Correspondencia: Manuel Naves Díaz. Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Avenida de Roma, s/n. 33011 Oviedo

e-mail: mnaves.huca@gmail.com

Agradecimientos: este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)-Fondo de Investigación Sanitaria (PI16/00637, PI17/00715, PI19/00532, PI20/00753 y PI22/00195), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (IDI-2018-000152, IDI-2021-000080), Fundación Renal Ínigo Álvarez de Toledo (FRIAT), Retic REDinREN del ISCIII (RD16/0009/0017 y RD16/0009/0018) y RICORS2040 (Kidney Disease; RD21/0005/0019).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

La regulación fisiológica del metabolismo mineral viene determinada por los niveles séricos de fósforo, FGF23, Klotho, PTH, calcidiol y calcio. Aunque haya un exceso de fósforo, cuando la función renal es normal existe un adecuado funcionamiento del riñón, hueso, tejido paratiroideo e intestino, órganos todos ellos implicados en la regulación del metabolismo mineral.

El problema es cuando la función renal se encuentra comprometida ya que los reguladores del metabolismo mineral se ven alterados con un descenso de Klotho soluble, incrementos de PTH y FGF23 y posterior descenso del calcidiol y calcio. Todo ello va a conducir al desarrollo de alteraciones vasculares y óseas, con consecuencias muy importantes en la morbimortalidad de los pacientes renales.

Desde el punto de vista terapéutico, en los pacientes con enfermedad renal crónica, la medida inicial para el control de hiperfosfatemia es restringir la ingesta dietética de fósforo. En caso de no lograrlo, disponemos de los captadores de fósforo que actúan limitando la absorción intestinal de este ion.

Por tanto y a modo de resumen, es crucial subrayar la importancia de identificar y tratar adecuadamente la hiperfosfatemia para lograr una mejora integral en los resultados clínicos, incluyendo una reducción significativa de la mortalidad.

Palabras clave: Fósforo. Enfermedad renal. Morbimortalidad.

SIGNIFICADO FISIOPATOLÓGICO Y MOLECULAR DE LA HIPERFOSFATEMIA

La regulación fisiológica del metabolismo mineral viene determinada por varios factores que van a contribuir en mayor o menor medida a su mantenimiento y regulación. En el caso de la hiperfosfatemia, el factor determinante serán los niveles séricos de fósforo, pero también tendrán un papel importante los niveles séricos de FGF23, Klotho, PTH, calcidiol y calcio. Cuando la función renal es normal, el organismo es eficiente y existe un adecuado funcionamiento del riñón y del resto de órganos implicados en la regulación del metabolismo mineral, como son el hueso, el tejido paratiroideo y el intestino. El problema es cuando la función renal se encuentra comprometida, ya que la imposibilidad de eliminar eficientemente el fósforo hace que este se acumule. A medida que progresa la enfermedad renal, los niveles de los distintos reguladores del metabolismo mineral se van viendo alterados. Aunque aún existe controversia, parece que en primer lugar se produce el descenso de Klotho soluble. Además, el exceso de fósforo conduce a incrementos de PTH y FGF23, con el posterior descenso del calcidiol y calcio (1-3). Todo ello va a conducir al desarrollo de alteraciones vasculares y óseas, con consecuencias muy importantes en la morbimortalidad de los pacientes renales.

Aunque a nivel clínico y experimental resulta muy difícil separar el papel de cada factor, dadas las interconexiones tisulares, los modelos animales han permitido precisar con algo más de detalle la contribución de cada uno de ellos y su peso específico.

Uno de los principales reguladores del fósforo es FGF23, que se expresa mayoritariamente en el tejido óseo y es sintetizado por los osteocitos (4). Los osteocitos son capaces de detectar los excesos de fosfato estimulando la síntesis y secreción de FGF23 a través del receptor 1, FGFR1 (5), y el transportador de fosfato Pit2 (6). De esta forma, FGF23 llega a su receptor en los túbulos renales, donde junto con la acción de Klotho, da lugar a la internalización y degradación del transportador de fósforo NaPi2a, provocando una disminución en

su reabsorción y, por lo tanto, aumentando su excreción. Además, FGF23 puede actuar a nivel cardiaco: en modelos experimentales se ha observado que FGF23 actúa de forma independiente del fósforo y sin necesidad de utilizar Klotho como cofactor, promoviendo daño cardiaco a través de su unión a su receptor FGFR4 por la vía de la calcineurina (7,8). Sin embargo, a nivel vascular, FGF23 no ha demostrado poseer este efecto deletéreo (9).

La deficiencia o ausencia de Klotho en modelos experimentales ha demostrado un aumento de la hipertrofia y fibrosis cardiaca, tanto a nivel molecular como histológico (10,11). De forma similar, la ausencia de Klotho produce un fenotipo de envejecimiento acelerado a nivel vascular y óseo (12). La deficiencia de Klotho también ha mostrado alteraciones vasculares y óseas (3,13). Por el contrario, la adición de klotho soluble en modelos experimentales es capaz de prevenir o revertir el daño cardiaco (10).

Modelos experimentales de paratiroidectomía con hiperfosfatemia, manteniendo los niveles de PTH en rangos normales mediante su administración exógena, han demostrado que el fósforo por sí solo es capaz de ejercer un daño vascular y óseo. Sin embargo, este efecto es muy superior cuando la PTH está muy elevada (14), lo que se traduce en un deterioro óseo a nivel de hueso trabecular, pero sobre todo cortical (15). Además, tiene lugar un incremento del contenido de calcio en las arterias con un aumento exacerbado en la expresión de genes osteogénicos, como Runx2 u osterix, junto con bruscos descensos en la expresión de genes de fenotipo vascular, como alfa actina (15). Los aumentos de PTH también se han asociado con alteraciones a nivel cardiaco, donde se ha observado incremento de la hipertrofia y particularmente de la fibrosis cardiaca a nivel histológico y molecular (elevaciones en la expresión génica de colágeno I, TGB beta o fibronectina) (16).

Estudios experimentales y clínicos han mostrado que el déficit de vitamina D o calcidiol se asocia a un incremento de las alteraciones cardiovasculares (17,18). Sin embargo, hasta la fecha, es el hueso el

único órgano donde la vitamina D ha demostrado causalidad siendo un tratamiento efectivo para disminuir el riesgo de fractura de cadera y fracturas no vertebrales (19).

Menos claro es el papel del calcio. Probablemente el manejo más fino del organismo para mantener la homeostasis de calcio hace mucho más sutiles los efectos a nivel sistémico. En presencia de enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia, los descensos de calcio podrían tener un efecto más potente que sus incrementos, principalmente a nivel cardiovascular (20), probablemente en parte por el efecto directo que la hipocalcemia ejerce sobre la glándula paratiroidea estimulando la síntesis y secreción de PTH (21).

Son los estudios *in vitro* los que han ido arrojando más luces sobre los efectos sistémicos de la hiperfosfatemia y los mecanismos fisiopatológicos involucrados. A nivel vascular se confirman los estudios experimentales: el efecto aditivo de los incrementos de fósforo y suficiente calcio disponible, pero sobre todo de la PTH, sobre el daño vascular, ya que promueven la calcificación vascular a través del aumento en la expresión de genes típicamente osteogénicos (Runx2, osterix, fosfatasa alcalina) y del descenso drástico de genes relacionados con el fenotipo vascular y contráctil, como la alfa actina (15). A este nivel, el papel de Klotho soluble es fundamental para el mantenimiento de la salud vascular, ya que su adición a modelos *in vitro* en células de músculo liso vascular sometidas a estímulos calcificantes previene el incremento en la expresión de genes típicamente osteogénicos, reduce el depósito extracelular de calcio y previene las pérdidas de alfa actina, principal proteína para el mantenimiento del fenotipo vascular (3). Todavía existen dudas sobre el mecanismo a través del cual podría ejercer este efecto protector, pero hay algunos datos que apuntan a que uno de estos mecanismos podría ser el aumento del flujo autofágico, que prevendría el proceso de calcificación vascular (3), aunque se necesitan más estudios que demuestren esta causalidad.

Recientemente, nuestro grupo ha mostrado que esta pérdida de fenotipo vascular con predisposición a la calcificación vascular se debe fundamentalmente a la pérdida del microRNA 145, microRNA mayoritario en la pared vascular y responsable de mantener su fenotipo contráctil (22). Estos resultados revelados inicialmente en animales nefrectomizados con hiperfosfatemia, pero también en animales con función renal normal e hiperfosfatemia, se han confirmado *in vitro* en células de músculo liso vascular sometidas a estímulos calcificantes por exceso de fósforo, calcio y/o PTH (23). Estos resultados podrían tener una implicación clínica importante, ya que, en población general la expresión de este microRNA presenta una curva ROC con un área bajo la curva de 0,83 (22), mostrando que el microRNA 145 presentó un alto poder predictivo de la calcificación vascular. Estos resultados novedosos sugieren que la combinación de biomarcadores no invasivos, poco costosos y sencillos constituiría un importante predictor del daño vascular en la población no solo renal sino también general.

La regulación de los niveles de microRNA 145 por parte de la vitamina D constituye otro aspecto revelador, ya que la vitamina D aumenta la expresión del microRNA 145 (24). Por tanto, el mantenimiento de los niveles de calcidiol podría repercutir positivamente sobre la salud vascular a través del mantenimiento de los niveles del microRNA 145 (25), como otros muchos estudios clínicos han confirmado tanto en población renal como general.

DETECCIÓN, TRASCENDENCIA Y MANEJO TERAPÉUTICO

La hiperfosfatemia se origina cuando el fósforo que entra en el fluido extracelular excede la proporción en la que puede ser excretado. Una de las causas más comunes de la disminución de excreción de fósforo es la enfermedad renal aguda y crónica. Otras causas son: la movilización de fósforo intracelular al fluido extracelular (la acidosis láctica, la cetoacidosis diabética o la hiperglucemia grave), la sobrecarga aguda de fósforo, tanto endógena como exógena

(síndrome de lisis tumoral, necrosis muscular o ingesta de gran cantidad de laxantes), o el incremento de la resorción tubular de fosfato (hipoparatiroidismo, acromegalia, inhibidores del receptor del factor de crecimiento fibroblástico, vitamina D o calcinosis tumoral).

La hiperfosfatemia se ha relacionado con disfunción endotelial, arteriosclerosis y calcificación de la túnica media arterial tanto generalizada, como coronaria o a nivel de válvulas cardíacas, así como con fibrosis miocitaria originando rigidez de la pared ventricular, disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca y génesis de arritmias (26).

Existe amplia evidencia científica que relaciona el fósforo sérico elevado con el aumento de eventos y mortalidad cardiovascular tanto entre la población general (27), como en la población con enfermedad renal crónica (20,28) y, especialmente, entre la población en diálisis (población de máximo riesgo de desarrollo de hiperfosfatemia) (29,30). Actualmente se considera la hiperfosfatemia como un factor de riesgo cardiovascular no tradicional.

En pacientes en hemodiálisis, se ha descrito una relación en forma de U entre los niveles de fósforo sérico y la mortalidad; tanto valores por debajo como por encima del rango recomendado están asociados con un incremento en el riesgo de mortalidad. Además, la mejoría del control del fósforo sérico entre los pacientes con valores basales elevados se asocia de forma significativa con una mejor supervivencia durante un periodo seguimiento de 3 años (30).

Hay que considerar que los niveles de fósforo sérico pueden fluctuar a lo largo del día, con aumentos posprandiales. Por ello, el fósforo sérico en ayunas es el que se ha asociado más estrechamente con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, tanto en la población general como en pacientes con enfermedad renal crónica (31).

Por otro lado, las dietas altas en fósforo se han relacionado con el aumento de presión arterial tanto por los mecanismos previamente mencionados (arteriosclerosis, rigidez pared arterial), como por su

efecto en el aumento de reabsorción de sodio a nivel tubular renal y la activación de sistema nervioso simpático (26).

La hiperfosfatemia también se ha asociado con el desarrollo de enfermedad renal crónica en individuos sanos, así como con la progresión de la enfermedad en pacientes que ya la presentan (32).

Además, en un estudio reciente se han relacionado los valores de fósforo sérico en pacientes en hemodiálisis con un incremento del riesgo de fracturas por fragilidad, sugiriendo que el fósforo sérico podría ser un nuevo marcador de riesgo para fracturas óseas (33).

El enfoque terapéutico varía según se trate de una hiperfosfatemia aguda o crónica. En casos de hiperfosfatemia aguda, la resolución puede lograrse en 6 a 12 horas si la función renal permanece intacta. La excreción de fósforo puede incrementarse con infusión salina, aunque esto podría reducir la concentración de calcio sérico por dilución, lo cual requiere precaución, especialmente en presencia de hipocalcemia grave, debido al riesgo vital asociado. En casos de hipocalcemia grave sintomática y deterioro de la función renal, la hemodiálisis puede ser necesaria para un manejo efectivo.

En los pacientes con enfermedad renal crónica, la medida inicial para el control de hiperfosfatemia es restringir la ingesta dietética de fósforo (34) que se clasifica en dos tipos: orgánico, que se encuentra principalmente en alimentos ricos en proteínas, e inorgánico, presente en aditivos, bebidas carbonatadas y productos procesados. El fósforo inorgánico es menos relevante biológicamente, pero presenta una tasa de absorción considerablemente elevada.

Es muy importante el control de los niveles de fósforo y del hiperparatiroidismo secundario de estos pacientes por todas las implicaciones ya mencionadas.

Los captadores de fósforo actúan limitando la absorción intestinal de este ion (34). Se clasifican, en función de su contenido en calcio, en captadores que contienen calcio como carbonato o acetato cálcico y captadores libres de calcio como carbonato de sevelámero, carbonato

de lantano y oxihidróxido sucroférico, teniendo que ser administrados con las comidas para ser efectivos.

Por lo tanto, es crucial subrayar la importancia de identificar y tratar adecuadamente la hiperfosfatemia para lograr una mejora integral en los resultados clínicos, incluyendo una reducción significativa de la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, et al. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *Plos One* 2014;9(1):e86301. DOI: 10.1371/journal.pone.0086301
2. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Review Annu Rev Physiol* 2013;75:503-33. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
3. Martín Vírjala J, Fernández-Villabrilie S, Martín-Carro B, Tamargo-Gómez I, Navarro-González JF, Mora-Fernández C, et al. Serum and Urinary Soluble α -Klotho as Markers of Kidney and Vascular Impairment. *Nutrients* 2023;15(6):1470. DOI: 10.3390/nu15061470
4. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1637-47. DOI: 10.1681/ASN.2007010068
5. Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, et al. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(23):11418-27. DOI: 10.1073/pnas.1815166116
6. Bon N, Frangi G, Sourice S, Guicheux J, Beck-Cormier S, Beck L. Phosphate-dependent FGF23 secretion is modulated by PiT2/Slc20a2. *Mol Metab* 2018;11:197-204. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.02.007

7. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy *J Clin Invest* 2011;121:4393-408. DOI: 10.1172/JCI46122
8. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor Receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metabolism* 2015;22:1020-32. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.002
9. Lindberg K, Olauson H, Amin R, Ponnusamy A, Goetz R, Taylor RF, et al. Arterial klotho expression and FGF23 effects on vascular calcification and function. *Plos One* 2013;8:e60658. DOI: 10.1371/journal.pone.0060658
10. Chen K, Wang S, Sun QW, Zhang B, Ullah M, Sun Z. Klotho deficiency causes heart aging via impairing the Nrf2-GR pathway. *Circ Res* 2021;128(4):492-507. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317348
11. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1150-60. DOI: 10.1681/ASN.2014040325
12. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390:45-51. DOI: 10.1038/36285
13. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1):124-36. DOI: 10.1681/ASN.2009121311
14. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, Graciolli RG, Neves CL, Magalhães AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007;71(12):1262-70. DOI: 10.1038/sj.ki.5002241
15. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, Martínez-Arias L, Avello N, Sosa P, Dusso AS, et al. High-serum phosphate

- and parathyroid hormone distinctly regulate bone loss and vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(6):934-41. DOI: 10.1093/ndt/gfy287
16. Martínez-Arias L, Panizo-García S, Martín-Vírgala J, Martín-Carro B, Fernández-Villabrille S, Avello-Llano N, et al. Contribución de fósforo y PTH al desarrollo de hipertrofia y fibrosis cardiaca en un modelo experimental de insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2021;1(6):640-51. DOI: 10.1016/j.nefro.2021.02.001
 17. Naves-Díaz M, Cabezas-Rodríguez I, Barrio-Vázquez S, Fernández E, Díaz-López JB, Cannata-Andía JB. Low calcidiol levels and risk of progression of aortic calcification. *Osteoporos Int* 2012;23(3):1177-82. DOI: 10.1007/s00198-011-1550-0
 18. Schmidt N, Brandsch C, Kühne H, Thiele A, Hirche F, Stangl GI. Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS One* 2012;7(4):e35316. DOI: 10.1371/journal.pone.0035316
 19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64. DOI: 10.1001/jama.293.18.2257
 20. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1938-47.
 21. Berdud I, Martín-Malo A, Almaden Y, Aljama P, Rodríguez M, Felsenfeld AJ. The PTH-calcium relationship during a range of infused PTH doses in the parathyroidectomized rat. *Calcif Tissue Int* 1998;62(5):457-61. DOI: 10.1007/s002239900460

22. Fernández Villabrille S, Martín Carro B, Martín Vírjala J, Alonso Montes C, Palomo Antequera C, García Castro R, et al. MicroRNA-145 and microRNA-486 are potential serum biomarkers for vascular smooth muscle cells osteogenic differentiation. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(7):1729-40. DOI: 10.1093/ndt/gfad027
23. Fernández-Villabrille S, Martín-Carro B, Martín-Vírjala J, Alonso-Montes C, Fernández-Fernández A, Martínez-Salgado C, et al. Phosphorus May Induce Phenotypic Transdifferentiation of Vascular Smooth Muscle Cells through the Reduction of microRNA-145. *Nutrients* 2023;15(13):2918. DOI: 10.3390/nu15132918
24. Carrillo-López N, Panizo S, Arcidiacono MV, de la Fuente S, Martínez-Arias L, Ottaviano E, et al. Vitamin D treatment prevents uremia-induced reductions in aortic microRNA-145 attenuating osteogenic differentiation despite hyperphosphatemia. *Nutrients* 2022;14(13):2589. DOI: 10.3390/nu14132589
25. Caus M, Alonso-Montes C, Fernandez-Martin JL, Marti-Antonio M, Bozic M, Valdivielso JM. Vitamin D receptor from VSMCs regulates vascular calcification during CKD: A potential role for miR-145a. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2023;43(8):1533-48. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318834
26. Rroji M, Figurek A, Spasovski G. Should we consider the cardiovascular system while evaluating CKD-MBD? *Toxins* 2020;12:36. DOI: 10.3390/toxins12030140
27. Torrijo Belanche C, Moreno Franco B, Muñoz Cabrejas A, Calvo Galiano N, Casasnovas JA, Sayón-Orea C, et al. High serum phosphate is associated with cardiovascular mortality and subclinical coronary atherosclerosis: systematic review and meta-Analysis. *Nutrients* 2024;16(11):1599. DOI: 10.3390/nu16111599

28. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease a systematic review and meta-analysis. Vol. 305. JAMA 2011;305(11):1119-27. DOI: 10.1001/jama.2011.308
29. Fernández-Martín JL, Dusso A, Martínez Cambolor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, et al. Serum phosphate, optimal timing, and range associated with patient survival in haemodialysis: the COSMOS study. Nephrol Dial Transplant 2019;34:673-81. DOI: 10.1093/ndt/gfy093
30. Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambolor 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(9):1542-51. DOI: 10.1093/ndt/gfv099
31. Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA, Johansson L, Cozzolino M, Fouque D. The role of phosphate in kidney disease. Nat Rev Nephrol 2017;13(1):27-38. DOI: 10.1038/nrneph.2016.164
32. Chang WX, Xu N, Kumagai T, Shiraishi T, Kikuyama T, Omizo H, et al. The impact of normal range of serum phosphorus on the incidence of end-stage renal disease by a propensity score analysis. PLoS One 2016;11(4):e0154469. DOI: 10.1371/journal.pone.0154469
33. Barrera-Baena P, Rodríguez-García M, Rodríguez-Rubio E, González-Llorente L, Ortiz A, Zoccali C, et al. Serum phosphate is associated with increased risk of bone fragility fractures in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2023;39(4):618-26. DOI: 10.1093/ndt/gfad190
34. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, González Parra E, Arenas MD, Caravaca F, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con

enfermedad renal crónica: 2021 (SEN-MM). Nefrología
2022;42:1-37. DOI: 10.1016/j.nefro.2022.03.007

