

Variación de la fosfaturia en relación a la ingesta de fósforo

Variation of phosphaturia according to phosphorus intake

Fernández-Ruiz, L.; Rodelo Haad, C.; Rodríguez-Portillo, M.; Santamaría-Olmo, R.
Departamento de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España

Resumen

Objetivo: La excreción de fosfato en orina de 24-horas (24-h UPE) es considerado el gold-standard para valorar la ingesta de fosfato. El empleo de la ratio fósforo/creatinina (Pi/Cr) en primera orina de la mañana como sustituto de la 24-h UPE es controvertido. El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de la ratio Pi/Cr en muestras de orina de distintos períodos del día en la estimación de la 24-h UPE.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal sobre 21 sujetos sanos con función renal normal. Los sujetos realizaron un registro dietético durante tres días. El tercer día recogieron de forma fraccionada la orina de 24-horas. Además, se analizaron muestras sanguíneas. Se emplearon correlaciones de Spearman y el método de Bland-Altman para valorar la concordancia entre los distintos métodos de medir la excreción urinaria de fosfato.

Resultados: La ingesta, la 24-h UPE y la ratio Pi/Cr variaron durante el día ($p < 0.001$). No observamos correlación significativa entre la ingesta de fosfato y la 24-h UPE ($p = 0.858$). La ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana fue similar a la de la noche ($p = 0.99$). La primera orina de la mañana (-3.9%) y de la noche (1.6%) mostraron el mejor grado de concordancia con la 24-h UPE.

Conclusiones: No observamos correlación entre la ingesta de fosfato y su excreción urinaria. La ratio Pi/Cr recogida en primera orina de la mañana o durante la noche podrían sustituir a la recogida de orina de 24-horas en la estimación de la 24-h UPE.

Palabras clave: Fosfato; Ingesta de fosfato; Fosfato en orina; Ratio fósforo/creatinina.

Abstract

Background: 24-hour urinary phosphate excretion (24-h UPE) is considered by many the gold-standard method to assess phosphate intake. Although phosphorus to creatinine ratio (Pi/Cr) has been proposed as surrogate of 24-h UPE, further validation is required. Thus, this study aims to evaluate the usefulness of Pi/Cr ratio at different day timing and spot urine samples throughout the day in the estimation of 24-h UPE.

Methods: We performed a cross-sectional study in 21 healthy individuals with normal renal function. They were prompted to record dietary intake during three days. On the third day, they collected 24-hour urine. Blood samples were drawn the day after completion of urine collection. Spearman's correlation test and the Bland-Altman method were used to evaluate agreement between different methods.

Results: Phosphate intake, 24-h UPE and Pi/Cr ratio widely varied throughout the day ($p < 0.001$). No significant correlation was observed between phosphate intake and 24-h UPE ($p = 0.858$). Pi/Cr ratio in first morning urine was similar to the night urine collection (0.80 ± 0.2 and 0.73 ± 0.2 respectively; $p = 0.99$). The lowest proportional dispersion observed using the Bland-Altman test were in the first morning urine void (-3.9%) and night urine spot (1.6%).

Conclusion: The calculated phosphate intake and urinary phosphate excretion throughout the day are not correlated. Pi/Cr ratio in the first morning urine void and that collected during the night can be used interchangeably with 24-hour urine collection to estimate 24-h UPE.

Keywords: Phosphate; Phosphate intake; Urinary phosphate; Phosphorus to creatinine ratio.

INTRODUCCIÓN

La adecuada homeostasis del fosfato es fundamental para el normal desarrollo de numerosos procesos biológicos (1, 2). El incremento sérico de fosfato, se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca), tanto en individuos con Enfermedad Renal Crónica (ERC)(3), como en sanos (4).

En condiciones normales, la excreción de fosfato en orina de 24-horas (24-h UPE) se considera el método gold-standard para valorar su ingesta (5). Sin embargo, este es un método propenso a errores ya que la correcta colección de la orina de 24-horas interfiere con las actividades de la vida diaria del paciente (6). Por tanto, es necesaria una herramienta accesible que refleje de forma precisa la 24-h UPE a partir del análisis de una muestra aislada de orina.

Robinson-Cohen y cols. desarrollaron una ecuación que mejora gradualmente la capacidad predictiva la 24-h UPE a partir de la ratio fósforo/creatinina (Pi/Cr) (7). Sin embargo, esta fórmula, aunque con más precisión que la ratio Pi/Cr, es incapaz de explicar más del 50% de la variabilidad en la 24-h UPE y solo es aplicable a pacientes con ERC.

Por esto, se ha propuesto la utilización de la ratio Pi/Cr en una muestra de orina de la primera micción de la mañana como sustituto de la recogida de orina de 24-horas, aunque con resultados controvertidos (8, 9). Un estudio realizado a principios de los 90 demostró una alta correlación entre la ratio Pi/Cr en una muestra de orina de la mañana y la 24-h UPE, promoviendo el uso de ambas medidas de forma intercambiable (10).

Por el contrario, otro estudio transversal con voluntarios sanos y pacientes con ERC demostró que la ratio Pi/Cr infraestima la 24-h UPE en un 20%. (11)

La reabsorción del fosfato filtrado en orina está sujeta a una rápida regulación en respuesta a la carga de fosfato en la dieta para mantener los niveles de fosfato sérico dentro de un margen estrecho (2.5-4.5 mg/dl) (12-15). Debido a que la cantidad de fosfato ingerido durante el día es variable, la excreción urinaria de fosfato también puede oscilar considerablemente. Un estudio reciente, (16) demostró que los niveles séricos de fosfato y la fosfatúria se ven ampliamente influenciados, no solo por la cantidad de fosfato ingerida, sino también por el momento en que se ingiere. Por tanto, es posible que la eliminación de fosfato en orina sea variable a lo largo del día, alcanzando la cantidad máxima tras la ingesta de alimentos. Así, no está claro que la ratio Pi/Cr en la primera orina de la mañana refleje correctamente la ingesta de fosfato de 24-horas.

Hasta ahora, ninguno de los estudios realizados para la valoración de la ratio Pi/Cr como estimador de la 24-h UPE ha analizado la carga de fosfato de la dieta durante la recogida de la orina. Además, la colección de las muestras de orina se limitó a horas de la mañana, limitando el valor de la utilidad de la ratio Pi/Cr como potencial sustituto de la recogida de orina de 24-horas en la estimación de la 24-h UPE.

OBJETIVOS

Con objeto de valorar la influencia de la ingesta de fosfato y calcio sobre la excreción urinaria de fosfato, realizamos un estudio transversal sobre individuos sanos con función renal preservada. Igualmente, evaluamos si la ratio Pi/Cr en muestras de orina de distintos períodos del día puede sustituir a la colección de orina de 24-horas en la estimación de la 24-h UPE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población De Estudio

Se incluyeron un total de 21 voluntarios sanos de entre 20-50 años, y una tasa de filtrado glomerular estimada por Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ≥ 90 ml/min/1,73m². Se excluyeron aquellos con problemas de salud aparentes, IMC ≥ 30 kg/m² y sujetos con algún tipo de tratamiento farmacológico o suplementos minerales. El estudio se realizó tras obtener el consentimiento informado por escrito de todos los voluntarios y el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba (Acta núm. 259, Ref 3318). El protocolo estuvo sujeto a las normas de buena práctica clínica cumpliendo los preceptos éticos de la Declaración de Helsinki.

Protocolo De Estudio

Se llevó a cabo un estudio transversal en el que los voluntarios realizaron un diario dietético de tres días consecutivos (indistintamente laborales o festivos). Para ello, se les enseñó como registrar las comidas y bebidas consumidas y se les proporcionó un modelo de registro de tres días validado por el Departamento de Nutrición de la Universidad Complutense de Madrid (**Anexo 1**). En ningún momento se realizaron intervenciones sobre la dieta de los individuos. El último día de registro dietético, los participantes realizaron una recogida fraccionada de la orina de 24-horas, para cuya colección se les proporcionaron cuatro botes de dos litros de capacidad, numerados consecutivamente. La colección de la orina se hizo de acuerdo al protocolo que muestra la **Figura 1**. Por último, se realizó un análisis de sangre en ayunas entre las 7:30-9:00 horas del día en que finaliza la recogida de orina. El día de la extracción de sangre, los participantes aportaron la orina de 24-horas recogida de acuerdo al protocolo.

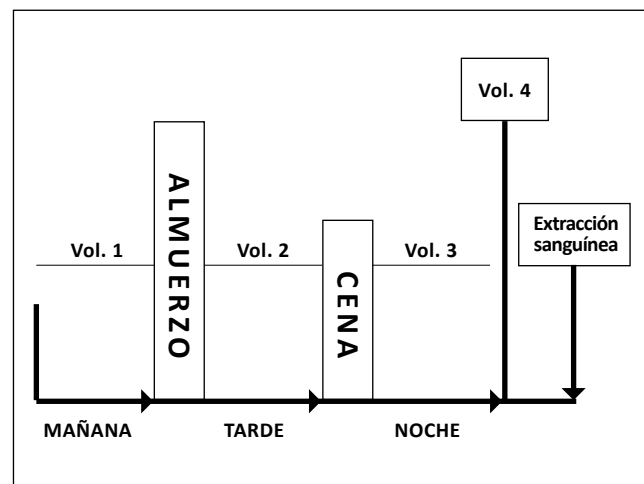


Figura 1. Colección fraccionada de la orina de 24-horas y extracción sanguínea. Vol.1, recipiente n°1: desde la segunda orina de la mañana (incluida) hasta antes del almuerzo (13:30-15:30); Vol.2, recipiente n°2: orina desde el almuerzo hasta antes de la cena (21.00-23:00); Vol.3, recipiente n°3: toda la orina de la noche tras la cena; Vol.4, recipiente n°4: primera orina de la mañana (entre las 6:00-8:00 a.m) del día siguiente. El análisis de sangre en ayunas se realizó entre las 7:30-9:00 a.m.

Mediciones

Las muestras de sangre fueron centrifugadas inmediatamente, alicuotadas y almacenadas a -80°C. Igualmente, los recipientes de orina fueron inmediatamente pesados, alicuotados y almacenados a -80°C.

Todas las muestras de orina y sangre fueron analizadas con los métodos habituales del Laboratorio de Análisis Clínicos del HURS. El fosfato sérico y urinario fueron medidos mediante espectrofotometría con fosfomolibdato y el calcio sérico y en orina mediante el cromogen Arsenazo III. La creatinina sérica y urinaria se midió con la reacción cinética modificada de Jaffe con picrato alcalino. El FGF23 fue medido mediante el test de ELISA humano (Human Intact FGF23 ELISA kit; Kainos Laboratories, Tokyo, Japan).

La información de la ingesta nutricional se realizó a partir del registro dietético de tres días realizado por los participantes. Los datos fueron manualmente introducidos en la calculadora nutricional de la Sociedad Española de Hipertensión (SEH-LELHA) con objeto de estimar la ingesta de calcio y fosfato en cada una de las comidas que realizó cada participante durante esos tres días.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen como media y desviación típica o como mediana y rango intercuartílico según lo apropiado, mientras que las variables categóricas se describieron en porcentaje. Las fórmulas empleadas para el cálculo de la fracción de excreción de fosfato (FEP), la excreción de calcio en orina de 24-horas y la 24-h UPE se pueden observar en el **Anexo II**. Las distintas variables siguen una distribución normal, comprobada mediante test Shapiro-Wilk. El test de ANOVA de un sentido fue utilizado para evaluar las diferencias en la excreción de fosfato urinario entre las mediciones de los distintos márgenes horarios. Igualmente se empleó dicho test para la ratio Pi/Cr, calcio/creatinina (Ca/Cr) y la excreción urinaria de calcio, empleando como referencia para las dos primeras las mediciones realizadas en orina de 24-horas. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para determinar las correlaciones entre la 24-h UPE y los ratios Pi/Cr y Ca/Cr con otras variables analizadas. El método estadístico de Bland-Altman (17) fue utilizado para evaluar el grado de concordancia entre las mediciones en orina de 24-horas y aquellas realizadas en la orina recogida en los distintos márgenes horarios del día. El 95% del intervalo de confianza fue calculado para 1.96 desviaciones estándar de la media de las diferencias.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Los datos fueron recogidos, procesados y analizados con el programa estadístico SPSS versión 15.0 y GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

RESULTADOS

Las características clínicas y demográficas de los participantes se muestran en la **Tabla 1**. La mediana de edad fue 27 (23-40.5) y el 47.6% fueron hombres. Los niveles séricos de calcio y fosfato eran normales. (**Tabla 1.**)

Ingesta y excreción urinaria de fosfato y calcio

La mediana de ingesta de fosfato fue de 269.3 (RI 201.0—353.7) mg en la mañana, 562.0 (372.5—726.3) mg en la tarde y 355.7 (210.5—536.5) mg en la noche ($p < 0.001$). Por otro lado, la mediana de ingesta de calcio calculada fue similar en cada una de las comidas 278.0 (207.8—300.7) mg en la mañana, 189.0 (119.8—439.5) mg en la tarde y 243.8 (102.7—337.0) mg en la noche ($p = 0.78$).

La excreción urinaria de fosfato, también fue variable a lo largo del día ($p < 0.001$). La **Figura 2** muestra la cantidad de fosfato excretado a lo largo del día en los períodos evaluados. La excreción de fosfato en primera orina de la mañana fue superior al excretado durante la mañana ($p < 0.001$) y la noche ($p < 0.001$). La excreción de fosfato en orina de la tarde fue similar a la de

Edad (años) [§]	27 (23-40.5)
IMC ^{a,¶}	23.2 (3.1)
Sexo (hombres; n, %)	10 (47.6%)
BSA ^{b,§}	1.8 (1.6-1.9)
Media de fosfato ingerido (mg) [§]	1268.3 (974.3-1489.8)
Media de calcio ingerido (mg) [§]	717.2 (593.7-944.8)
Bioquímica sérica	
Albúmina (g/L) [¶]	4.4 (0.3)
Ca (mg/dl) ^{c,§}	9.2 (9.05-9.4)
Pi (mg/dl) ^{d,§}	3.6 (3.2-4.1)
PCR (mg/L) ^{e,§,*}	0.45 (0.2-1.3)
iFGF23 (pg/ml) ^{f,§,**}	23.8 (13.7-33.6)
Marcadores función renal y excreción de fosfato y calcio en orina	
FG (mL/min) ^{g,¶}	115.43 (19.1)
Fosfatúria 24-horas (mg) [§]	780.9 (657.3-934.5)
Calciuria 24-horas (mg) [§]	150.2 (117.2-182.6)
Excreción Urinaria de Fosfato (Ratio Pi/Cr)***	
Orina 24-horas	0.64 (0.20)
Primera orina de la mañana	0.80 (0.2)
Orina de la mañana	0.46 (0.4)
Orina de la tarde	0.57 (0.2)
Orina de la noche	0.73 (0.2)
Excreción Urinaria de Calcio (Ratio Ca/Cr)***	
Orina 24-horas	0.12 (0.05)
Primera orina de la mañana	0.11(0.04)
Orina de la mañana	0.13 (0.06)
Orina de la tarde	0.12 (0.06)
Orina de la noche	0.12 (0.08)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada

[¶] Media y Desviación Típica

[§] Mediana y Rango intercuartílico (RI)

^a IMC, Índice de Masa Corporal; ^b BSA, Superficie corporal; ^c Ca, Calcio sérico corregido; ^d Pi, Fosfato sérico; ^e PCR, Proteína C Reactiva; ^f iFGF23, Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 intacto; ^g FG, Filtrado Glomerular, estimado por MDRD.

* Los valores séricos de PCR fueron disponibles en 20 de los sujetos.
** Los valores séricos de FGF23 estaban disponibles en 19 de los sujetos.

-Valores de normalidad: Albúmina 3.4-5(g/L); Calcio 8.7-10.2 (mg/dl); Fosfato 2.4-5.0 (mg/dl); PCR 0-5 (mg/L); FG 80-120 (mL/min/1.73 m² de superficie corporal)

***Se muestran los ratios de excreción de fosfato y calcio ajustado a la excreción de creatinina como media (desviación típica). Los valores fueron obtenidos en los diferentes márgenes horarios del día.

Pi/Cr, Ratio fosfato-creatinina (mg/mg); Ca/Cr, Ratio calcio-creatinina (mg/mg). Valores de normalidad: ratio Pi/Cr (0.22-2.17); ratio Ca/Cr (0.08-0.2)

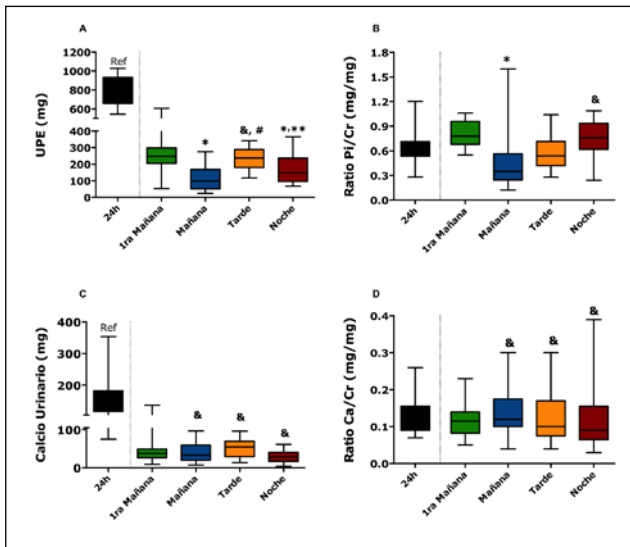


Figura 2. Excreción urinaria de Fosfato y Calcio. El test de ANOVA de un sentido fue utilizado para evaluar las diferencias entre las mediciones en los distintos márgenes horarios. Para la ratio Pi/Cr y Ca/Cr se utilizaron como referencia las mediciones realizadas en orina de 24-horas. Fosfato urinario fraccionado (A). Ratio Pi/Cr en orina (B). Calciuria fraccionada (C). Ratio Ca/Cr en orina (D). Ref, considerado gold-standard. * p<0.001 comparado con primera orina de la mañana. & p>0.05 comparado con primera orina de la mañana. # p<0.001 comparado con excreción de fosfato durante la mañana. ** p>0.05 comparado con la excreción de orina durante la mañana.

la primera orina de la mañana (p=0.99, figura 2A). La excreción de fosfato durante la mañana también fue inferior a la excretada durante la tarde (p<0.001). No existieron diferencias entre la excreción de fosfato durante la tarde y durante la noche (p=0.15).

La **Tabla 1** refleja la distribución de la excreción urinaria de fosfato y calcio ajustado a la excreción de creatinina (ratio Pi/Cr y ratio Ca/Cr) en los distintos márgenes horarios. Observamos que la ratio Pi/Cr era diferente a lo largo del día (p<0.001). La ratio Pi/Cr de la primera orina de la mañana fue superior a la ratio Pi/Cr de orina de la mañana (p<0.001) y de la tarde (p=0.03), sin embargo, fue similar a la ratio Pi/Cr de orina de la noche (p=0.99, figura 2B). La ratio Pi/Cr en orina recogida durante la mañana fue comparable la ratio de la tarde (p=0.99) pero inferior a la de la noche (p=0.009, figura 2B). La ratio Pi/Cr de orina de la tarde y de la noche fueron similares (p=0.29).

	24-h UPE		Ratio Pi/Cr 24h		Ratio Ca/Cr 24 h	
	r ^{&}	p	r ^{&}	p	r ^{&}	p
Edad (años)	0.636	0.003	0.263	0.278	0.249	0.303
IMC ^a	0.689	0.001	-0.058	0.814	-0.067	0.786
BSA ^b	0.719	0.001	-0.154	0.528	-0.07	0.775
Fosfato ingerido (mg)	0.044	0.858	-0.184	0.450	-0.014	0.955
Calcio ingerido (mg)	0.160	0.514	-0.082	0.737	0.060	0.808
Albúmina (g/L)	0.093	0.705	0.162	0.507	0.077	0.754
Ca (mg/dL) ^c	-0.096	0.697	0.087	0.724	-0.094	0.702
Pi (mg/dL) ^d	-0.257	0.288	0.512	0.025	0.430	0.066
PCR (mg/L) ^e	-0.17	0.948	-0.295	0.234	-0.327	0.185
iFGF23 (pg/ml) ^f	-0.331	0.194	0.016	0.952	0.141	0.589
FG (ml/min) ^g	-0.194	0.426	-0.023	0.926	0.101	0.681
Fosfatúria 24h (mg)	-----	-----	0.361	0.128	0.219	0.367
Calciuria 24 h (mg)	0.333	0.163	-0.158	0.519	0.260	0.283
FEP (%)	0.479	0.038	0.798	<0.001	0.611	0.005

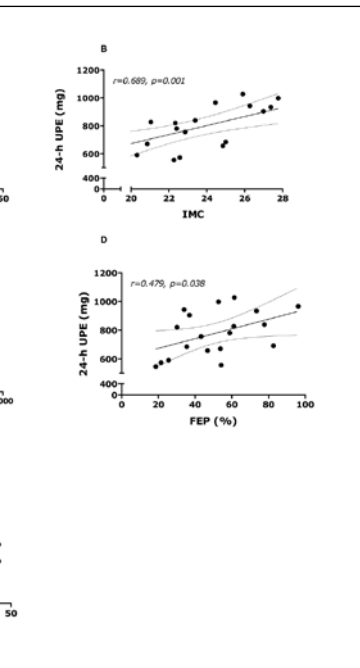


Figura 3. Correlaciones entre marcadores de excreción urinaria de fosfato y otras variables. Fosfato en orina de 24-horas y edad (A), BMI (B), ingesta total de fosfato (C), FEP (%) (D) y fosfato sérico vs Edad (E). La línea continua y punteada representa la línea de regresión y el intervalo de confianza al 95%.

La excreción urinaria de calcio fue comparable a lo largo del día (p=0.78, figura 2C). De igual forma la ratio Ca/Cr permaneció estable durante todos los periodos (p=0.89, figura 2D).

Correlación de la excreción urinaria de fosfato y otras variables utilizadas

La 24-h UPE mostró correlación positiva con la edad (r=0.636, p=0.003, figura 3A) y el IMC (r=0.689, p=0.001, figura 3B). No observamos correlación entre la 24-h UPE y la ingesta de fosfato (Tabla 2, figura 3C). Estos resultados persistieron independientemente del sexo y de la edad. Además, observamos correlación entre la cantidad del fosfato excretado en 24-horas y la FEP (r=0.479, p=0.03, figura 3D). Por otro lado, se observó que, a mayor edad, menor concentración de fosfato sérico (r=-0.484, p=0.026, figura 3E).

Tabla 2. Coeficientes de correlación entre la 24-h UPE, ratios Pi/Cr y Ca/Cr en orina de 24-horas.

¶ Media y Desviación Típica
 § Mediana y Rango intercuartílico (RI)
 & Coeficiente de correlación.
 a IMC, Índice de Masa Corporal;
 b BSA, Superficie corporal;
 c Ca, Calcio sérico corregido;
 d Pi, Fosfato sérico;
 e PCR, Proteína C Reactiva;
 f iFGF23, Factor de Crecimiento Fibroblástico intacto 23;
 g FG, Filtrado Glomerular, estimado por MDRD;
 h FEP, Fracción de Excreción de Fosfato;
 24-h UPE, Fosfatúria 24-horas (mg);
 Ca/Cr, Ratio calcio-creatinina; Pi/Cr, Ratio fosfato-creatinina.

Existió además una correlación negativa entre el filtrado glomerular (FG) y la edad ($r=-0.493$, $p=0.026$).

Los niveles plasmáticos de iFGF23 no se asociaron a la 24-h UPE ($r=-0.331$; $p=0.194$, **Tabla 1**), ni a la ratio Pi/Cr ($r=0.016$; $p=0.952$, **Tabla 1**).

Análisis de concordancia

El grado de concordancia entre la excreción de fosfato en orina de los distintos márgenes horarios del día y la 24-h UPE valoró mediante el análisis de Bland-Altman (**Figura 4**).

La diferencia media de la ratio Pi/Cr en orina de 24-horas y la 24h-UPE mostró un sesgo proporcional de 10.2% (95% IC -27.6-48, $p=0.275$; **figura 4A**). La ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana respecto a la 24h-UPE mostró un sesgo proporcional de -3.9% (95% IC -37.2—29.47, $p=0.958$; **figura 4B**). En orina recogida durante la mañana, la ratio Pi/Cr infraestimó la 24-h UPE en un 33% (95% IC -32.2-99.8, $p<0.001$; **figura 4C**).

En orina de la tarde, el sesgo proporcional fue de 17.9% (95% IC -24.5-60.3, $p=0.043$; **figura 4D**). Finalmente, la orina recogida durante la noche, infraestimó la 24-h UPE en 1.6% (95% IC -47.7-51.1, $p=0.065$; **figura 4E**).

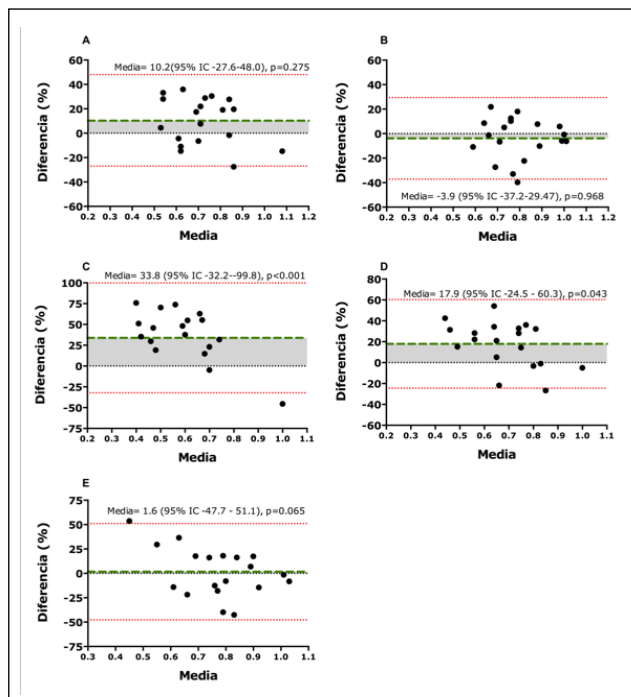


Figura 4. Análisis de concordancia entre la excreción de fosfato en las muestras de orina y la ratio Pi/Cr en orina de 24-horas. 24-h UPE y ratio Pi/Cr en orina de 24-horas (A), Ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana (B), Ratio Pi/Cr en orina de la mañana (C), Ratio Pi/Cr en orina de la tarde (D), Ratio Pi/Cr en orina de la noche (E). La media del sesgo proporcional está representada por la línea discontinua verde. El área sombreada identifica la distancia de la media hasta el punto 0. El intervalo de confianza del 95% está comprendido entre las líneas discontinuas rojas.

DISCUSIÓN

El objetivo principal fue valorar la influencia de la ingesta de fosfato y calcio sobre la excreción urinaria de fosfato en sujetos sanos. Además, evaluamos si la colección fraccionada de orina por márgenes horarios es un potencial sustituto de la colección de orina de 24-horas en la estimación de la 24-h UPE, evitando así los problemas vinculados a dicha recogida.

Nuestros resultados demuestran que la excreción urinaria de fosfato fue variable a lo largo del día alcanzando su máximo nivel en primera orina de la mañana y de la noche. De hecho, fueron estas dos muestras las que mostraron la mejor concordancia con la 24-h UPE.

El aumento sérico de fosfato se ha asociado a un incremento en la mortalidad tanto en sujetos sanos como con ERC (18), por lo que se recomienda mantener sus niveles séricos dentro de la normalidad (19). Diversos estudios han sugerido que el fosfato ingerido es el principal determinante del incremento sérico de los niveles de fosfato (12, 13, 15). Sin embargo, los niveles séricos de fosfato se mantienen dentro de un rango estrecho gracias a su excreción renal (14). En nuestro estudio, el fosfato ingerido durante el día fue variable y, de acuerdo a la calculadora nutricional, su máxima ingesta se observó durante la tarde y la noche. Esta variabilidad en la cantidad de fosfato ingerido condiciona las diferentes concentraciones de fosfato encontradas en orina. De hecho, cuando la excreción de fosfato se ajustó a los niveles de creatinina (ratio Pi/Cr), la mayor excreción de fosfato se observó en orina recogida durante la noche y primera de la mañana. A pesar de esto, no encontramos correlación significativa entre la ingesta de fosfato en los distintos márgenes horarios y la fosfatúria en las muestras de orina posteriores a tal ingesta; esto podría ser explicado por un cálculo inadecuado de la cantidad de fosfato ingerido (falta de precisión en el registro dietético por los participantes), su excreción no lineal o principalmente a que un alto porcentaje del fosfato consumido procede de productos alimenticios comercializados que no muestran la cantidad de sales de fosfato de sus conservantes. Todo esto, ha podido suponer una infraestimación del fosfato ingerido. Por el contrario, la 24-h UPE se correlacionó positivamente con la edad y esta con el IMC. Así, la edad y el IMC influyen sobre la excreción urinaria de fosfato.

Varios estudios han demostrado que un incremento prolongado en la ingesta de fosfato se asocia a un aumento de los niveles séricos de FGF23 y la excreción de fosfato urinario (12, 13, 15). En nuestro estudio no encontramos relación entre la ingesta de fosfato, la 24-h UPE y la concentración sérica de FGF23. La ausencia de correlación entre FGF23 y dichas variables puede deberse a que ningún estudio ha logrado demostrar incrementos agudos de FGF23 tras una carga de fosfato (20). Además, a diferencia de otros estudios (13), en el nuestro no realizamos ninguna intervención adicional en la dieta, como la suplementación de fosfato o el uso de quelantes del mismo, variables que podrían inducir modificaciones en la absorción y excreción de fosfato, y por tanto en los niveles séricos de FGF23.

Un estudio reciente (11) observó en pacientes con ERC que, la ratio Pi/Cr en orina aislada infraestimó en un 20% la 24-h UPE. Nuestros resultados muestran que el empleo de la ratio Pi/Cr en orina de 24-horas infraestima la 24-h UPE solo en 10.2%. Estas diferencias disminuyeron tras la aplicación del análisis de concordancia en muestras de orina recogidas a lo largo del día. Así, observamos que el menor sesgo proporcional con respecto a la 24-h UPE de la ratio Pi/Cr se obtuvo con la ratio Pi/Cr de orina recogida durante la noche, seguido por la ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana. Esto sugiere que ambas muestras podrían ser potenciales sustitutos de la 24-h UPE. Considerando que en los pacientes con ERC se restringe la ingesta de proteínas para disminuir la progresión de la ERC, y que la excreción de creatinina está estrechamente relacionada con la ingesta de proteínas (19), el ajuste de la excreción de fosfato a la excreción de creatinina sería el responsable de esta mayor infraestimación en pacientes con ERC. Además, a diferencia de los sujetos sanos, las alteraciones del metabolismo óseo mineral en la ERC, incluyendo el incremento de los niveles de PTH y FGF23, tendrían un mayor impacto en la excreción de fosfato en pacientes con ERC (1).

La ingesta media de calcio durante los tres días evaluados estuvo muy por debajo de las recomendaciones dietéticas actuales (21). Esto probablemente condicionó que su excreción en orina se mantuviese estable. Algunos estudios han sugerido que la descendencia africana condiciona una menor excreción urinaria de calcio (22), aunque estas diferencias podrían estar fuertemente influenciadas por la dieta seguida por los sujetos.

En nuestro contexto, la inclusión exclusiva de población caucásica no permitió realizar estas comparaciones.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la ingesta calórica, proteica y de otros nutrientes que pueden influir en el manejo del fosfato no fueron valorados. Tampoco se consideró la fuente de fosfato, y se ha sugerido que la absorción del fosfato naturalmente presente en productos animales sea distinta a la de vegetales, y conservantes (23). Así, es posible que el fosfato contenido en la proteína vegetal se absorba en menor proporción que el de la proteína animal, el presente en las bebidas carbonatadas se absorba mucho mejor, y que el fosfato excretado en orina se correlacione mejor con su absorción que con su ingesta. Además, no medimos otras hormonas relacionadas con el metabolismo mineral como la PTH y la $1,25\text{-(OH)}_2\text{-VitD}$, aunque dada la normalidad de la función renal consideramos que estos parámetros no hubiesen influido sobre los resultados. Por último, nuestro estudio ha sido realizado sobre un pequeño grupo de individuos sanos con función renal preservada, lo que impide extrapolar los resultados a sujetos con ERC en tratamiento farmacológico. Entre las fortalezas de nuestro estudio destacan: la disponibilidad de una colección fraccionada de la orina de 24-horas, la información de la dieta habitual de los individuos participantes y el no haber realizado ninguna intervención nutricional sobre los participantes, que nos permite aproximarnos a la ingesta diaria habitual de fosfato y calcio en la población.

Consideramos que nuestros resultados, deben ser confirmados por estudios que incluyan un número más elevado de sujetos sanos y con ERC, que nos permita realizar comparaciones para valorar la efectividad de las medidas terapéuticas.

CONCLUSIONES

- La ingesta y la excreción de fosfato en orina varía a lo largo del día.
- La ingesta y la excreción de calcio se mantienen estables a lo largo del día.
- La ratio Pi/Cr en orina de la noche podría ser un potencial sustituto de la ratio Pi/Cr en primera orina de la mañana siendo ambas potencialmente intercambiables con la colección de orina de 24-horas. Estos hallazgos deben ser reevaluados sobre muestras poblacionales mayores, y es necesario valorar si son extrapolables a pacientes con ERC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez M, Lopez I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nefrología*. 2012;32(3):275-8.
- Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodríguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial*. 2015;28(6):564-77.
- Toussaint ND, Pedagogos E, Tan SJ, et al. Phosphate in early chronic kidney disease: associations with clinical outcomes and a target to reduce cardiovascular risk. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(5):433-44.
- Dhingra R, Sullivan LM, Fox C, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):879-85.
- Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:341-59.
- Mann SJ, Gerber LM. Estimation of 24-hour sodium excretion from spot urine samples. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(3):174-80.
- Robinson-Cohen C, Ix JH, Smits G, et al. Estimation of 24-hour urine phosphate excretion from spot urine collection: development of a predictive equation. *J Ren Nutr*. 2014;24(3):194-9.
- Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005;51(9):1577-86.
- Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):436-43.
- Gokce C, Gokce O, Baydinc C, et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1587-8.
- Tan SJ, Smith ER, Cai MM, Holt SG, Hewitson TD, Toussaint ND. Relationship between timed and spot urine collections for measuring phosphate excretion. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):115-24.
- Burnett SM, Gunawardene SC, Bringhurst FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006;21(8):1187-96.
- Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1519-24.
- Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1373-409.
- Vervloet MG, van Ittersum FJ, Buttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):383-9.
- Sakuma M, Noda S, Morimoto Y, et al. Nocturnal eating disturbs phosphorus excretion in young subjects: a randomized crossover trial. *Nutr J*. 2015;14:106.
- Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141-51.
- Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):609-15.
- 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.
- Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Holt SG. Biological variability of plasma intact and C-terminal FGF23 measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3357-65.
- Meacham S, Grayscott D, Chen JJ, Bergman C. Review of the dietary reference intake for calcium: where do we go from here? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2008;48(5):378-84.
- Redmond J, Palla L, Yan L, Jarjou LM, Prentice A, Schoenmakers I. Ethnic differences in urinary calcium and phosphate excretion between Gambian and British older adults. *Osteoporos Int*. 2015;26(3):1125-35.
- Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):257-64.

ANEXOS

ANEXO I. Registro dietético de tres días.

Fecha:	Edad:
Nombre:	Género:
Actividad física (baja, moderada, alta):	Peso (kg):
Consumo de suplementos (tipo y cantidad):	Talla (m):
Circunferencia de cintura (cm):	IMC (peso (kg) / Talla ² (m)):

Por favor, antes de comenzar, lea las siguientes observaciones que le ayudarán a optimizar la recogida de los datos.

- En este cuestionario deberá ir anotando todos los alimentos y bebidas consumidos durante tres días, incluyendo un festivo.
- Es muy importante no cambiar el régimen habitual de comidas.
- Para evitar que se olvide alguno de los alimentos, conviene anotarlos inmediatamente después de comerlos. Recuerde anotar todos los ingredientes de cada receta.
- También deberá anotar todas las comidas realizadas fuera de casa.
- El cuestionario consta de dos hojas para cada día. En la primera deberá anotar todos los menús y procesos culinarios y en la segunda tendrá que describir con detalle todos los ingredientes y cantidades (pesando o mediante medidas caseras: cucharada soperas, de postre, vaso de agua, vino, plato hondo,). Trate de estimar el aceite en cucharadas soperas o de postre.
- Indique si el peso del alimento se refiere al alimento crudo o cocinado, con o sin desperdicios.
- Cada hoja deberá estar identificada con la fecha y el día de la semana.
- En la parte posterior de la hoja, anote las recetas de los platos muy elaborados.
- No olvide anotar: azúcar, pan, aceite, tapas, refrescos, bebidas alcohólicas, dulces, chocolate, frutos secos, patatas fritas,...
- Es importante mencionar la calidad y tipo del alimento: tipo de leche, carnes, pescados, pan, mantequilla o margarina, etc.
- Siempre que sepa el nombre comercial del producto, anótelos.
- Anote el tipo y marca del aceite/s utilizados.
- Anote si se trata de un alimento precocinado, listo para comer, ..
- Anote todas las dudas que le hayan surgido al rellenar el cuestionario.

¿Añade sal en las comidas antes de probar el plato, cuando éste ya está en la mesa?

	SÍ	NO	A VECES
Ingesta de bebidas alcohólicas:	SÍ	NO	Frecuencia: Cantidad:

Obtenido de Carbajal A. Manual de Nutrición y Dietética. Universidad Complutense de Madrid; 2013 [consultado: 15/02/2017]. Disponible en: <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/manual-de-nutricion>

Hoja de Menús**PRIMER DÍA**

Fecha:

Día de la semana:

Hora: 7.00 h	Desayuno
Lugar: Casa	Café con leche y azúcar Pan con aceite, tomate y jamón Zumo de naranja
Hora:	Media mañana
Lugar:	
Hora:	Comida
Lugar:	
Hora:	Merienda
Lugar:	
Hora:	Cena
Lugar:	
Hora:	Otras
Lugar:	

Repetir para segundo y tercer día

Obtenido de Carbajal A. Manual de Nutrición y Dietética. Universidad Complutense de Madrid; 2013

[consultado: 15/02/2017]. Disponible en: <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/manual-de-nutricion>

ANEXOS

ANEXO II. Fórmulas.**Fracción de excreción de fosfato (FEP) (%):**

$$([U-P \times (S-Cr/1000)]/[S-P \times U-Cr] \times 100)$$

- U-P: Fosfato en orina.
- S-Cr: Creatinina sérica.
- S-P: Fosfato sérico.
- U-Cr: Creatinina en orina.

Excreción de fosfato en orina de 24-horas (24-h UPE)(mg):

$$(mU-P \times Vol-m) + (tU-P \times Vol-t) + (nU-P \times Vol-n) + (pU-P \times Vol-p)$$

- Concentración de fosfato en orina de la mañana (mU-P) (mg/dl)
- Concentración de fosfato en orina de la tarde (tU-P) (mg/dl)
- Concentración de fosfato en orina de la noche (nU-P) (mg/dl)
- Concentración de fosfato en primera orina de la mañana (pU-P) (mg/dl)
- Volumen de orina de la mañana (Vol-m) (ml)
- Volumen de orina de la tarde (Vol-t) (ml)
- Volumen de orina de la noche (Vol-n) (ml)
- Volumen de la primera orina de la mañana (Vol-p) (ml)

Excreción de calcio en orina de 24-horas (24-h UCE) (mg):

$$(mU-Ca \times Vol-m) + (tU-Ca \times Vol-t) + (nU-Ca \times Vol-n) + (pU-Ca \times Vol-p)$$

- Concentración de calcio en orina de la mañana (mU-Ca) (mg/dl) Concentración de calcio en orina de la tarde (tU-Ca) (mg/dl)
- Concentración de calcio en orina de la noche (nU-Ca) (mg/dl)
- Concentración de calcio en primera orina de la mañana (pU-Ca) (mg/dl)