

## Expertos Invitados

### ACTUALIZACION EN QUELANTES DE FOSFATO LIBRES DE CALCIO



Columnista Experto de SIIC

**Dr. Mahmoud Loghman-Adham**

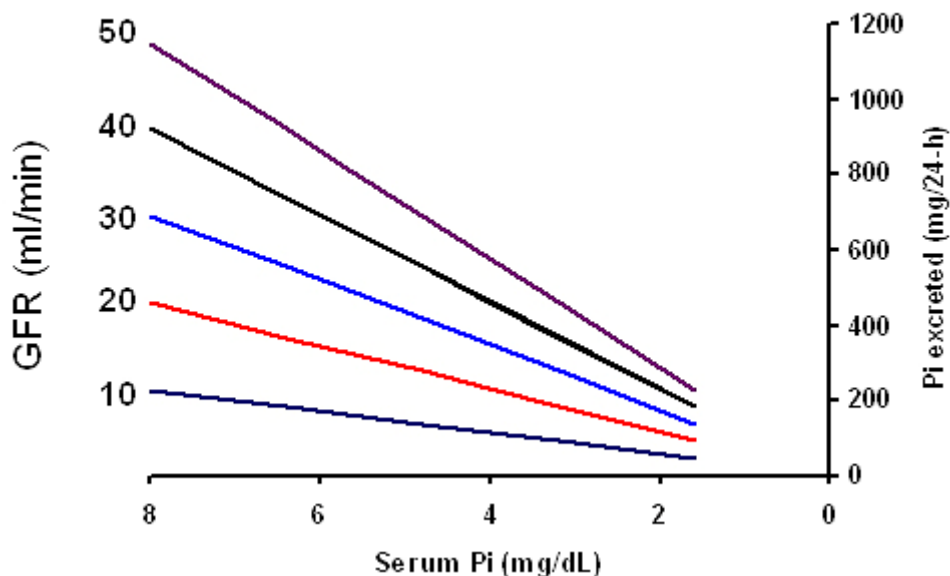
Associate Professor of Pediatrics, New Brunswick, EE.UU.

#### Introducción

La retención de fosfatos y la hiperfosfatemia resultan de la incapacidad de los riñones enfermos para aumentar la excreción de estas moléculas e igualar su ingreso. La hiperfosfatemia se asocia con varias complicaciones como el hiperparatiroidismo secundario y la osteodistrofia renal,<sup>1,2</sup> aumento de la mortalidad<sup>3,4</sup> y progresión acelerada de la insuficiencia renal.<sup>5,6</sup> Casi todos los pacientes en etapas terminales de enfermedad renal (ERT, índice de filtración glomerular [IFG]  $\leq$  10 ml/min) padecen retención de fosfatos. En estos pacientes la restricción nutricional de fósforo y la hemodiálisis convencional (3 veces por semana) no pueden restituir el equilibrio de fosfatos (figura 1). Si se asume una ingesta de fósforo de 850 mg/día (reducción del 30%), una remoción semanal en la hemodiálisis de 2 700 mg (900 mg en cada sesión de 4 horas), y una excreción urinaria diaria de 200 mg (véase figura 1 para IFG  $\leq$  10 ml/min), el balance semanal de fósforo será de +550 mg.

Los quelantes de fosfatos, además de la restricción dietética de fósforo, son necesarios para controlar la retención de los primeros en los pacientes con ERT. Los quelantes de fosfatos que contienen aluminio no se utilizan más, ya que la absorción de este metal puede promover complicaciones neurológicas y osteomalacia en estos individuos.<sup>7</sup> Los quelantes de fosfatos más utilizados son las sales de calcio, como el carbonato ( $\text{CaCO}_3$ ) y el acetato.

**Fig. 1**



**Figura 1.**

Relación entre el IFG y la excreción urinaria de fósforo. El nomograma está basado en el cálculo de datos hipotéticos y se utilizó un 80% de reabsorción tubular de P. A la derecha se muestra la excreción urinaria de P de 24 horas (eje Y) y al lado de las líneas convergentes se marcaron diferentes valores de IFG. Cada línea representa cambios en la excreción urinaria de P en función de los cambios en la concentración sérica de P (eje X). A medida que la concentración sérica de P aumenta, su carga filtrada se incrementará, de manera tal que más P podrá eliminarse. Sin embargo, si el IFG se reduce (ej.: por debajo de 30 ml/min), la carga filtrada de P y la cantidad excretada disminuirán significativamente, lo que se muestra con pendientes menos empinadas a IFG más bajos. Los valores calculados no tomaron en consideración el aumento de la excreción de P en las heces y la regulación negativa de los cotransportadores de Na<sup>+</sup>-P resultante del aumento de la concentración sérica de Pi. Para convertir la concentración de P de mg/dl a mmol/l, multiplíquese por 0.323.

Reproducido de Loghman-Adham M. *Drug Safety* 2003; 26(15):1093-1115; con autorización de Adis International.

La hipercalcemia y la supresión marcada de la síntesis de la hormona paratiroidea constituyen reacciones adversas frecuentes asociadas al uso de los quelantes de fosfatos que contienen calcio, especialmente el CaCO<sub>3</sub>.

Si bien el acetato de calcio parece asociarse con una incidencia menor de hipercalcemia, el equilibrio de este ión puede permanecer positivo, especialmente si se coadministra calcitriol. Se comparó el alfa-cetoglutaratato de calcio con el carbonato de calcio y el acetato de calcio, y también parece presentar una incidencia baja de hipercalcemia.<sup>8,9</sup> Este compuesto no está actualmente aprobado para ser utilizado como quelante de fósforo. Para eliminar los efectos no deseados que se asocian con la sobrecarga de calcio, en la actualidad la atención se centra en la producción de quelantes de fosfatos libres de calcio.

### **Clorhidrato de sevelamer**

El clorhidrato de sevelamer, una resina de intercambio iónico, fue el primer quelante de fosfato en ser aprobado para los pacientes en etapas terminales de enfermedad renal. Esta droga no se absorbe en el tracto gastrointestinal y se excreta en las heces.<sup>10</sup> Fija aproximadamente 2.5-2.7 mmol de fósforo por gramo de compuesto. La fijación máxima (quelación) tiene lugar a pH 6-8.<sup>11</sup> Además de los fosfatos, el sevelamer puede unir y secuestrar ácidos biliares, por lo que constituye un fármaco capaz de disminuir los niveles del colesterol plasmático.<sup>12</sup> Numerosos estudios realizados en pacientes tratados con hemodiálisis mostraron la eficacia del sevelamer para disminuir los niveles plasmáticos de fósforo y la síntesis de hormona paratiroidea sin inducir hipercalcemia.<sup>13-16</sup> En un estudio abierto de 46 semanas de duración, realizado en 192 pacientes en hemodiálisis, el tratamiento con sevelamer (dosis promedio, 6.3 g/día) resultó en un cambio promedio de la concentración del fósforo sérico de  $-0.71 \pm 0.77$  mmol/l y del producto Ca x P de  $-1.46 \pm 1.78$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. En comparación con los quelantes de fosfato que contienen calcio, el sevelamer se asoció con una incidencia menor de hipercalcemia. Block y col.<sup>17</sup> estudiaron 129 pacientes en hemodiálisis que recibieron sevelamer o quelantes de fosfato con calcio. La

cuantificación de la calcificación de las arterias coronarias fue determinada mediante tomografías por haz de electrones al inicio del estudio y a los 6, 12 y 18 meses. Los pacientes que no mostraron indicios de calcificación al inicio no mostraron progresión de este cuadro. Aquellos con puntajes basales de calcificación superiores a 30 mostraron pruebas de progresión con ambos tratamientos. No obstante, los pacientes que recibieron quelantes de folatos con calcio mostraron un incremento más rápido y marcado en los puntajes de calcificación que los que fueron medicados con sevelamer. Chertow y col.<sup>16</sup> llevaron adelante un estudio aleatorizado de 200 pacientes en hemodiálisis que recibieron sevelamer y se los comparó con los medicados con carbonato o acetato de calcio. Los puntajes de la calcificación de las arterias coronarias y aorta fueron determinados mediante tomografías de haz de electrones.

Las concentraciones séricas de fósforo fueron controladas por igual en los dos tratamientos pero las de calcio resultaron más elevadas en el grupo medicado con este catión ( $9.5 \pm 0.6$  versus  $9.7 \pm 0.7$  mg/dl ( $2.37 \pm 0.15$  vs.  $2.42 \pm 0.17$  mmol/l), respectivamente;  $p = 0.002$ ). La incidencia de hipercalcemia fue del 17% en los pacientes tratados con sevelamer en comparación con el 43% observado en los que recibieron quelantes con calcio.<sup>16</sup> Asimismo, en los tratados con sevelamer hubo menos cambios pronunciados en los puntajes de calcificación de las arterias coronarias. Cuando se analizaron únicamente los resultados de los pacientes que recibieron acetato de calcio, la calcificación de las coronarias fue observada con este compuesto y no con sevelamer.<sup>18</sup> Qunibi y col.<sup>19</sup> llevaron a cabo un estudio aleatorizado a doble ciego con 98 pacientes en hemodiálisis y compararon el acetato de calcio con el sevelamer. Luego de 8 semanas de tratamiento, los pacientes tratados con acetato de calcio presentaron menor concentración sérica promedio de fósforo y del producto Ca x P. Los niveles plasmáticos de bicarbonato resultaron más bajos en los pacientes tratados con sevelamer comparados con los que recibieron acetato de calcio ( $19.3 \pm 2.7$  y  $21.0 \pm 2.6$  mEq/l, respectivamente).<sup>19</sup> Además de sus efectos sobre el fósforo sérico, el sevelamer puede disminuir significativamente la concentración del colesterol total y el de lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Burke y col.<sup>20</sup> realizaron un metaanálisis del efecto del sevelamer sobre los lípidos y mostraron disminuciones de 30.58 mg/dl en los niveles de colesterol total, 31.38 mg/dl en los de LDLc y 22.04 mg/dl en los de triglicéridos.

Aparte de mejorar los factores de riesgo aterogénicos, el sevelamer también actúa favorablemente sobre marcadores de la inflamación como la proteína C-reactiva y la  $\beta_2$ -microglobulina.<sup>21</sup> Queda por establecerse si estas propiedades resultarán en la disminución de la mortalidad cardiovascular de los pacientes tratados con sevelamer. Este fármaco es bien tolerado y los eventos adversos observados son similares a los del placebo. Entre sus desventajas están su costo elevado, la necesidad de dosis altas y la posible inducción de acidosis metabólica. Para disminuir la dosis y el costo asociado, la prescripción de sevelamer con un quelante de fosfato con calcio controla adecuadamente la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo con aproximadamente la mitad de la dosis del sevelamer.

### **Carbonato de lantano**

El carbonato de lantano es la molécula libre de calcio más reciente que se aprobó como quelante de fosfatos. El lantano es un metal raro con aplicaciones industriales múltiples. El carbonato se fija a los fosfatos a un intervalo de pH amplio y la quelación es óptima entre pH 3 y 7.<sup>24</sup> La molécula no se absorbe significativamente aunque una cantidad importante de ella se excreta en la bilis con alguna eliminación en la luz intestinal.<sup>25</sup> Su biodisponibilidad oral es de  $0.00089 \pm 0.00084\%$ , significativamente menor que la del aluminio.<sup>25</sup> Es tan efectivo como el hidróxido de aluminio para fijar los fosfatos pero sin las complicaciones neurológicas u óseas asociados al primero.

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de 10 semanas de duración, realizado con 126 pacientes en hemodiálisis, los objetivos séricos respecto del fósforo fueron obtenidos por el 59% de los individuos tratados con carbonato de lantano, en comparación al 23% de los que recibieron placebo.<sup>27</sup> En otro estudio aleatorizado, a doble ciego, de 4 semanas, llevado a cabo con 59 pacientes en tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal, el carbonato de lantano mostró controlar adecuadamente el fósforo en el 64.7% de los pacientes, en comparación con el 21.4% del grupo placebo.<sup>28</sup> En un estudio aleatorizado con 800 pacientes, en el que se comparó el carbonato de lantano con  $\text{CaCO}_3$ , el control de los fosfatos fue obtenido por aproximadamente el 65% con ambos tratamientos. En el 0.4% de los pacientes tratados con lantano se observaron episodios de hipercalcemia en comparación con el 20.2% de los que recibieron  $\text{CaCO}_3$ .<sup>29</sup> El carbonato de lantano es generalmente bien tolerado, con reacciones adversas similares al placebo. No altera el equilibrio ácido-base.<sup>29,30</sup> Los estudios de largo plazo realizados en pacientes con ERT

no mostraron indicios de acumulación, con niveles tisulares que permanecen estables en el tiempo. En un estudio abierto de un año de duración, realizado con 143 pacientes, las concentraciones séricas de lantano se mantuvieron fijas entre  $0.8 \pm 1.0$  ng/ml a las 6 semanas hasta  $0.5 \pm 0.7$  ng/ml a las 52 semanas.<sup>30</sup>

En un estudio con 98 pacientes en hemodiálisis tratados con carbonato de lantano o  $\text{CaCO}_3$ , se analizaron los cambios óseos mediante biopsias.<sup>31</sup> En el 53% de los pacientes tratados con  $\text{CaCO}_3$  se observó un trastorno de bajo recambio óseo, en comparación con el 18% de los individuos medicados con carbonato de lantano. La concentración ósea promedio de lantano permaneció baja, a  $1.8 \mu\text{g/g}$  de peso húmedo.

No se comunicó si el tratamiento con este fármaco puede disminuir las calcificaciones de las arterias coronarias. La dosis promedio requerida para controlar la hiperfosfatemia es de aproximadamente 2.25 g para el carbonato de lantano, comparada con los casi 6 g del clorhidrato de sevelamer o el acetato de calcio. El costo del tratamiento con el carbonato de lantano es inferior al del sevelamer, pero significativamente más elevado que el del acetato de calcio.<sup>32</sup>

### Quelantes de fosfato en investigación

Se sintetizaron nuevos derivados del lantano, como el dioxicarbonato, a través de procesos nanotecnológicos. Este compuesto es más insoluble que el carbonato de lantano y posiblemente tenga una absorción gastrointestinal menor. En los estudios preclínicos mostró una capacidad quelante superior a la del carbonato de lantano.<sup>33</sup>

Este agente se encuentra en las fases preliminares de investigación y hasta el momento no se dispone de datos clínicos en relación con su eficacia. El colestimide, una resina de intercambio aniónico, se formuló originalmente para el tratamiento de la hiperlipidemia y mostró ser un quelante de fosfatos efectivo. En un estudio controlado con placebo, de corta duración, llevado a cabo en pacientes en diálisis, el colestimide promovió una disminución significativa de la concentración de fósforo sérico ( $-0.55 \pm 1.23$  mg/dl) luego de 2 semanas.<sup>34</sup> Este fármaco no está actualmente aprobado como quelante de fosfatos.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

### BIBLIOGRAFÍA

1. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kid Dis* 1994; 23:229-236.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct; 42(4 Suppl 3):S1-S201.
3. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5):458-482.
4. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kid Dis* 1998; 31:607-617.
5. Ibels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 1978; 298(3):122- 126.
6. Loghman-Adham M. Role of phosphate retention in progression of renal failure. *J Lab Clin Med* 1993; 122:16-26.
7. Loghman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Safety* 2003; 26 (15):1093-1115.
8. Birck R, Zimmermann E, Wassmer S, et al. Calcium ketoglutarate versus calcium acetate for treatment of hyperphosphataemia in patients on maintenance haemodialysis: a cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1475-1479.
9. Bro S, Rasmussen RA, Handberg J, et al. Randomized crossover study comparing the phosphate-binding efficacy of calcium ketoglutarate versus calcium carbonate in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kid Dis* 1998; 31:257-262.
10. Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, Burke SK. Sevelamer, a phosphate- binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:517- 523.
11. Holmes-Farley SR, Mandeville WH, Ward J, Miller KL. Design and characterization of sevelamer hydrochloride: a novel phosphate binding pharmaceutical. *JMS-Pure Appl Chem* 1999; A36(7&8):1085-1091.
12. Braunlin W, Zhorov E, Guo A, et al. Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int* 2002; 62:611-619.
13. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int* 1999; 55:299-307.
14. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2907-2914.

15. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:694-701.
16. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, and the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245-252.
17. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815-1824.
18. Chertow GM, Raggi P, McCarthy JT, et al. The effect of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23:307-314.
19. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: the calcium acetate Renagel evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004; 65:1914-1926.
20. Burke SK, Dillon MA, Hemken DE, et al. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther*. 2003; 10(2):133-145.
21. Ferramosca E, Bruke S, Chasan-Taber S, et al. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 2005; 149:820-825.
22. McIntyre CW, Patel V, Taylor GS, Fluck RJ. A prospective study of combination therapy for hyperphosphataemia with calcium-containing phosphate binders and sevelamer in hypercalcaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1643-1648.
23. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. *Clin Nephrol* 1999; 51:18-26.
24. Damment SJP, Totten W. The pharmacology of a new phosphate binder, lanthanum carbonate. Abstract W429 European Renal Association 2003.
25. Pennick M, Damment S, Gill M. The new non-aluminium, non-calcium phosphate binder, lanthanum carbonate demonstrates pharmacokinetics favourable for use in a chronic kidney disease population. Abstract SP268, European Renal Association 2004.
26. Jones C, Webster I. Lack of CNS adverse events with lanthanum carbonate – Preclinical and clinical data. Abstract SP273, European Renal Association 2004.
27. Joy MS, Finn WF and LAM-302 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:96-107.
28. Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:775-782.
29. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephrol Clin Pract* 2005; 100:c8-c19.
30. Finn WF, Joy MS, and LAM 308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:657-664.
31. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, Swanepoel C, Pejanovic S, Djukanovic L, Balducci A, Coen G, Sulowicz W, Ferreira A, Torres A, Curic S, Popovic M, Dimkovic N, De Broe ME. A multicenter study of the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63[Suppl 85]:S73-S78.
32. Sav-Rx prescription services. URL: <http://savrx.pccorp.net/?link=qoute> (accessed 9/26/05).
33. <http://www.b2i.us/profiles/investor/ResLibraryView.asp?ResLibraryID=2808&GoToPage=1&BzID=546&Category=562> (accessed 9/26/05).
34. Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T. Effect of MCI-196 (colestilan) as a phosphate binder on hyperphosphataemia in haemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled, short-term trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:424-430.