

Serie

Beneficios Clínicos del Uso de Sevelamer en Enfermedad Renal Crónica

Efectos del Carbonato de Sevelamer en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica y Proteinuria

American Journal of Kidney Diseases
74(3):338-350, Sep 2019

Comentario crítico
Dr. Armando Negri



Efectos del Carbonato de Sevelamer en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica y Proteinuria

En pacientes con enfermedad renal crónica, tratados con dosis óptimas de supresores del sistema renina-angiotensina, el tratamiento con carbonato de sevelamer durante 3 meses no reduce la proteinuria. Las mejoras sobre la inflamación y la dislipidemia sugieren que el fármaco sería beneficioso en estos enfermos, por factores que no dependen de la reducción de la proteinuria.

Introducción

La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) es cada vez más alta en todo el mundo; sin embargo, los factores involucrados en la declinación de la función renal no se conocen con precisión. La proteinuria representa el principal factor de riesgo para la reducción del índice de filtración glomerular (IFG) a largo plazo; por lo tanto, las intervenciones destinadas a lograr la reversión de la proteinuria, por ejemplo con el bloqueo óptimo del sistema renina-angiotensina (SRA), podrían retrasar el deterioro de la función renal en los pacientes con nefropatías crónicas con proteinuria. Sin embargo, en los enfermos con proteinuria residual a pesar del uso de fármacos supresores del SRA y del control adecuado de la presión arterial, el riesgo de progresión de la ERC es importante. Estudios recientes sugirieron que la hiperfosfatemia se asocia con progresión acelerada de la ERC. Se desconoce si el tratamiento destinado a reducir la concentración plasmática de fósforo disminuye la proteinuria o retrasa la progresión de la ERC; los efectos asociados específicamente con el uso de quelantes de fósforo sobre la proteinuria o la progresión de la ERC no se conocen. El carbonato de sevelamer es un quelante de fósforo libre de calcio, muy utilizado para reducir los niveles de fósforo en pacientes con ERC; el tratamiento es seguro y eficaz. El objetivo del presente estudio prospectivo, aleatorizado y transversal fue determinar los efectos del carbonato de sevelamer sobre la proteinuria, en pacientes con proteinuria residual a pesar del tratamiento óptimo con supresores del SRA.

Pacientes y métodos

El estudio abierto, con valoración enmascarada de los criterios de valoración, transversal y de fase II, incluyó a 53 enfermos asistidos en 2 centros de Italia, entre 2013 y 2014. Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión y que recibían tratamiento con la dosis máxima tolerada de ramipril e irbesartán se estratificaron según los niveles séricos basales de fósforo (≤ 4 mg/l o > 4 mg/dl). Cada uno de los grupos fue aleatoriamente asignado a 2 secuencias de tratamiento: 3 meses de terapia con carbonato de sevelamer, en dosis de 1600 mg, 3 veces por día con las comidas, un mes de reposo farmacológico (*washout*) y 3 meses sin terapia con sevelamer, o a 3 meses sin utilización de sevelamer, 1 mes de reposo farmacológico y 3 meses finales con carbonato de sevelamer, en dosis de 1600 mg 3 veces por día. Los participantes debían tener 18 años o más, IFG estimado > 15 ml/min/1.73 m², calculado con la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) de 4 variables, y excreción urinaria de proteínas ≥ 0.5 g/24 horas, a pesar del tratamiento óptimo con supresores del SRA. Antes del reclutamiento, los pacientes fueron alentados a consumir alrededor de 0.8 mg de proteínas por kilogramo de peso y menos de 100 mEq/l de sodio en la dieta. El criterio principal de valoración de eficacia fue la proteinuria de 24 horas; en los análisis primarios se evaluaron los cambios en

la proteinuria de 24 horas al final de los dos períodos de tratamiento con sevelamer o sin este agente, en comparación con los valores registrados antes del estudio. Se utilizó el promedio de 3 determinaciones de proteinuria. Las diferencias en el IFG; la presión arterial sistólica y diastólica; la excreción de calcio, fósforo, magnesio, sodio, urea y albúmina en orina de 24 horas; los biomarcadores de metabolismo mineral (25-hidroxivitamina D₃, 1,25-dihidroxivitamina D₃, calcio, fósforo, parathormona [PTH] intacta, fosfatasa alcalina, factor de crecimiento de fibroblastos [FGF]-23 intacto y proteína *klotho*); los marcadores de inflamación (proteína C-reactiva [PCR]), las fracciones de lípidos y las variables indicadoras de rigidez arterial fueron criterios secundarios de valoración. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos. Para las comparaciones estadísticas se tuvieron en cuenta las secuencias de tratamiento y la fosfatemia basal. Los análisis se realizaron en la población con intención de tratamiento.

Resultados

Fueron reclutados 72 pacientes en los dos centros participantes. Los análisis finales de seguridad y eficacia en la población por protocolo se efectuaron con 53 y 49 pacientes, respectivamente. El 25% de los enfermos tenía diabetes.

En la población con intención de tratamiento no se registraron diferencias en el cambio en la proteinuria de 24 horas entre los dos períodos con sevelamer o sin este agente. Los mismos resultados se observaron al considerar las categorías según los niveles basales de fósforo (Figura 1).

El tratamiento con sevelamer no afectó los registros de presión arterial sistólica en el consultorio, pero se asoció con aumentos de la presión arterial diastólica; sin embargo, este cambio no difirió significativamente entre las comparaciones con sevelamer o sin sevelamer. La excreción de fósforo en orina de 24 horas disminuyó en el contexto del tratamiento con sevelamer; las modificaciones en la excreción urinaria de fósforo fueron significativamente diferentes entre los períodos de tratamiento; no obstante, los niveles séricos de fósforo no se modificaron en ningún período. El tratamiento con sevelamer no se asoció con modificaciones de la concentración de FGF-23, en tanto que los niveles de proteína *klotho* aumentaron en el período sin administración de sevelamer, de manera independiente de los niveles basales de fósforo; el cambio, sin embargo, no difirió significativamente entre los períodos de tratamiento. El exceso de base disminuyó durante el período sin sevelamer y el cambio difirió sustancialmente entre los grupos de tratamiento. Aun así, el cambio en el pH en sangre venosa, con aumento durante el uso de sevelamer, no difirió significativamente entre los dos períodos de tratamiento.

La terapia con sevelamer se asoció con reducciones significativas de la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y PCR. Los niveles de urea aumentaron con

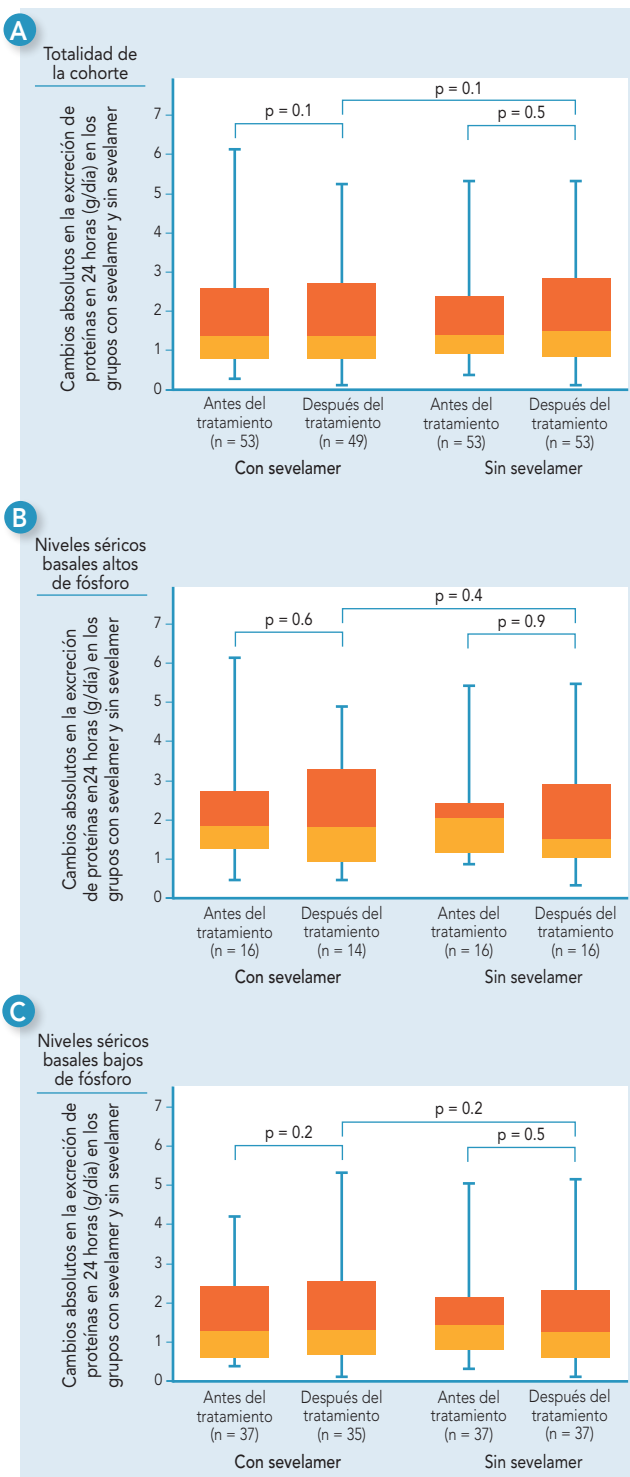


Figura 1. Criterio principal de valoración: cambio en la excreción proteica en orina de 24 horas (en el análisis de intención de tratamiento) en A: la totalidad de la cohorte; B: en el grupo de pacientes con niveles séricos altos de fósforo y C: en el grupo de enfermos con niveles séricos bajos de fósforo.

siderablemente en el período sin tratamiento con sevelamer, y no se modificaron en los períodos sin tratamiento; los cambios fueron significativamente diferentes entre las dos etapas de tratamiento. La excreción de magnesio en orina de 24 horas tendió a aumentar, en asociación con un incremento de la excreción fraccional; las diferencias fueron significativas entre los períodos de tratamiento.

En los modelos de variables múltiples, con ajuste según el sexo, la edad, el IFG y los niveles séricos de fósforo, PTH, FGF-23 y proteína *klotho*, solo esta última mostró una correlación inversa significativa; sin embargo, la magnitud de la asociación fue muy leve (-0.00393 ; $p = 0.03$).

No se registraron efectos adversos graves, con excepción de un incremento clínicamente irrelevante de la fosfatasa alcalina durante el tratamiento con sevelamer, respecto del período sin tratamiento (64 ± 18 U/l antes del tratamiento, en comparación con 68 ± 20 U/l después de la terapia con sevelamer; $p < 0.02$). Se registró un caso de cáncer de colon y 3 efectos adversos no graves que motivaron la interrupción del protocolo. Ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento con sevelamer. Un total de 7 pacientes presentaron 9 efectos adversos, posiblemente relacionados con el tratamiento con sevelamer; un caso de constipación y un caso de hipofosfatemia se recuperaron después del ajuste de la dosis de sevelamer.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con carbonato de sevelamer reduce la excreción urinaria de fósforo, sin modificar los niveles séricos, en pacientes con ERC y proteinuria. Probablemente, la menor absorción intestinal de fósforo se compense con mayor retención renal, de modo que los niveles séricos se mantienen sin cambios.

A pesar de la reducción de la fosfatemia, el sevelamer no redujo la proteinuria en el transcurso de los 3 meses de tratamiento, en pacientes con ERC y proteinuria residual a pesar de recibir supresores del SRA en la dosis máxima tolerada. Este fenómeno se observó en la totalidad de la cohorte, como también en las categorías con niveles basales altos o bajos de fósforo. Por el momento, los mecanismos por los cuales el sevelamer no reduce la proteinuria no se conocen con exactitud. A pesar de la ausencia de efectos sobre la proteinuria, estudios recientes mostraron que el sevelamer disminuye los marcadores de inflamación, mejora la función endotelial y reduce las toxinas urémicas en los pacientes con ERC. Además, en los sujetos con nefropatía diabética, el sevelamer se asocia con disminución de los niveles de HbA_{1c} y de los productos de glucoamilación avanzada, y con retraso de la progresión a ERET con necesidad de diálisis, un efecto probablemente vinculado con las reducciones de los niveles de PCR y de colesterol total y LDLc.

En conclusión se requieren más estudios para determinar si el tratamiento más prolongado con sevelamer retrasa la progresión de la ERC y disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en estos enfermos, posiblemente en relación con los efectos antiinflamatorios.

Comentario crítico

Quelantes de fósforo en la insuficiencia renal crónica no en diálisis: el estudio ANSWER sobre los efectos del sevelamer y la proteinuria

Dr. Armando Negri

Médico nefrólogo, Presidente de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires (ANBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Los quelantes de fósforo son prescriptos en la insuficiencia renal crónica (IRC), sobre la base de la asociación de la hiperfosfatemia con la mortalidad, la progresión de la insuficiencia renal y la calcificación vascular. Muchas intervenciones médicas dirigidas a vías bioquímicas o fisiopatológicas, de supuesta importancia biológica, sugeridas por los estudios de asociación, han fallado cuando se las lleva al terreno de los ensayos clínicos. Es por ello que los estudios clínicos aleatorizados son de extrema importancia para evaluar cuáles estrategias terapéuticas son útiles y cuáles son nulas, o incluso dañinas. Los ensayos clínicos con quelantes de fósforo son, por lo tanto, de enorme importancia científica y clínica para la nefrología.

Si hay un tema controvertido en nefrología es el uso de quelantes de fósforo en la IRC no en diálisis en estadios 3 y 4. Es probable que la hiperfosfatemia represente un epifenómeno de las complicaciones metabólicas que ocurren en el curso de la IRC, y manifieste la exposición a un balance positivo de fósforo. A medida que la IRC progresa, dos factores fosfatúricos —el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y la parathormona (PTH)— son secretados para prevenir un balance positivo de fósforo y la hiperfosfatemia, incrementando la fosfatúria. No está claro todavía si la hiperfosfatemia/fosfatúria o los factores fosfatúricos que la determinan son capaces de mediar el daño renal progresivo, a pesar de que es probable que tanto el fósforo como los mecanismos fosfatúricos puedan ser dañinos. El FGF-23, como sistema adaptativo fosfatúrico que previene la hiperfosfatemia, en algún momento de la declinación de la función renal se vuelve luego maladaptativo y, probablemente, contribuye al daño renal.

Recientes ensayos clínicos aleatorizados sobre manejo del fósforo con quelantes en la IRC no en diálisis han arrojado resul-

tados conflictivos. Estos estudios se han dirigido a dos grupos: aquellos con normofosfatemia y aquellos con hiperfosfatemia. Las investigaciones en pacientes con normofosfatemia que, en general, abarcan pocos pacientes y se llevan a cabo durante un tiempo corto (menos de un año), han demostrado no ejercer un efecto positivo sobre la calcificación vascular, la velocidad de la onda de pulso o la masa ventricular; incluso se han asociado con incrementos en la calcificación aórtica abdominal y coronaria. Diferente ha sido el resultado en los pacientes con hiperfosfatemia en los cuales el tratamiento con quelantes, especialmente con sevelamer, ha resultado en mejoría de la disfunción endotelial y menor riesgo del criterio de valoración combinado de mortalidad y comienzo de la diálisis.

Entre estos trabajos se inscribe el estudio ANSWER, de diseño aleatorizado, que pretendió responder a la pregunta de si el uso de un quelante de fósforo, en este caso el carbonato de sevelamer, reduce la proteinuria en pacientes con IRC no en diálisis. Este estudio tiene un gran punto a favor, y es que estratificó a los pacientes en aquellos con hiperfosfatemia y aquellos sin hiperfosfatemia, en un diseño cruzado, con utilización o no de carbonato de sevelamer. Los puntos en contra del estudio fueron el escaso número de pacientes analizados (solo 53), de los cuales 37 presentaban niveles de fósforo normales y 16, niveles de fósforo altos) y por muy corto tiempo (solo 3 meses, con o sin el fármaco). A pesar de que el sevelamer bajó la fosfatúria, no redujo la proteinuria residual en pacientes que ya recibían dosis máximas toleradas de inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA). Esto ocurrió tanto en la cohorte total como en los subgrupos con fósforo normal y alto. Ciertamente, estos resultados negativos no implican una falta de efecto renoprotector del sevelamer, ya que este fármaco redujo los valores de hemoglobina glucosilada, proteína C-reactiva (PCR), colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), y aumentó los de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Los mecanismos renoprotectores del sevelamer podrían ser independientes del efecto de reducción de la proteinuria. Dado el seguimiento tan corto del estudio, solo se podrían evaluar efectos sobre la reducción de la presión intraglomerular, no demostrados experimentalmente para el sevelamer.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIIC Data Bases por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIIC. Impreso en la República Argentina, diciembre de 2019. Colección Artículos Comentados (AC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.



INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR.

Mayor información disponible a petición:
Sanofi-Aventis S.A. Cuyo 3532 (B1640EMU), Martínez, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732-5000 - www.sanofi.com.ar