

¿Cuál es el efecto del citrato férrico sobre el control de la hiperfosforemia y los parámetros ferrocínéticos en los pacientes en diálisis?

Lewis JB, Sika M, Koury MJ, Chuang P, Schulman G, Smith MT, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:493-503.

Análisis crítico: David Arroyo¹, Joan Valls²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

² Unidad de Bioestadística y Epidemiología. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida). Lleida

NefroPlus 2016;8(1):37-40

■ Tipo de estudio y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto, secuencial, aleatorizado en dos fases: primera comparada con control activo (52 semanas); segunda, realeatorización de los pacientes tratados con fármaco para comparar con placebo (4 semanas).

■ Asignación



Primera fase

Aleatorización en razón 2:1 a fármaco o control activo. Asignación vía web por bloques permutados, estratificada para centros de inclusión.

Segunda fase

Realeatorización en razón 1:1 a continuar fármaco o placebo.

■ Enmascaramiento



Estudio abierto.

■ Ámbito



Participaron 60 centros de Estados Unidos e Israel entre diciembre de 2010 y noviembre de 2012.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes adultos en programa de hemodiálisis tres veces por semana o en programa de diálisis peritoneal desde al menos 3 meses antes; recibiendo entre 3 y 18 dosis de algún quelante de fósforo; ferritina sérica < 1.000 ng/ml; índice de saturación de transferrina (IST) < 50 %; y fosfato sérico $\geq 2,5$ y ≤ 8 mg/dl.

Criterios de exclusión

Paratiroidectomía en los 6 meses previos; requerimiento absoluto de hierro o vitamina C por vía oral; intolerancia a acetato cálcico o sevelamero.

■ Intervenciones

Primera fase

De los 1.072 pacientes evaluados, 441 fueron aleatorizados:

- Grupo de tratamiento (GT, n = 292): citrato férrico 210 mg, titulando según protocolo.
- Grupo de control activo (GCA, n = 149): uso libre de acetato cálcico 667 mg y/o carbonato de sevelamero 800 mg.

Segunda fase

De los 292 pacientes evaluados, 192 terminaron las 54 semanas y fueron aleatorizados:

- Grupo de tratamiento (GT, n = 96): citrato férrico 210 mg, titulando según protocolo.
- Grupo placebo (GP, n = 96): placebo, no se especifica el número de dosis.

■ Variables de resultados

Variable principal

Variación de fosfato sérico tras 4 semanas de GT frente a GP.

Variables secundarias

Variación en ferritina sérica e IST, y variación de dosis acumuladas de hierro intravenoso y agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) tras 54 semanas de GT frente a GCA.

■ Tamaño muestral



Estimado en 350 individuos para la primera fase, y 163 individuos para la segunda (suponiendo una tasa de abandono del 30 %), para una diferencia de fosfato sérico de 1,2 mg/dl estimando una desviación típica de 2 mg/dl en ambos grupos, con una potencia estadística del 95 % y error bilateral tipo I del 5 %.

■ Estadística

Se utilizó análisis de covarianza (ANCOVA) con modelos de efecto mixto longitudinal comparando las variaciones séricas con el nivel basal para cambios en los niveles de fosfato, ferritina e IST, tanto de forma aislada como ajustada para sexo, ferritina y hemoglobina. Se utilizó el test de suma de rangos de Wilcoxon para comparar las dosis acumulativas de hierro intravenoso y AEE, y para confirmar los resultados de los ANCOVA. Los valores perdidos fueron imputados. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS.

■ Ética y registro

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. El estudio fue aprobado por un comité central y en cada centro participante, y fue registrado en clinicaltrials.gov: NCT01191255.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio financiado por Keryx Biopharmaceuticals, Inc., y con una beca del Patient Protection and Affordable Care Act 2010. Todos los autores reconocen haber recibido apoyo económico de algún tipo de Keryx Biopharmaceuticals, Inc.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En la primera fase, grupos homogéneos con predominio de varones (60 %) y una edad media de 55 años. Algo más de la mitad (55 %) de raza negra y el 15 % latinos. La distribución de la etiología de la enfermedad renal es la habitual, con predominio de nefropatía diabética (40 %) y vascular (30 %). Tratamiento con AEE en el 80 % y con hierro intravenoso en el 60 % de pacientes.

En la segunda fase, había una mayor tasa de varones en el GT (73 % frente a 49 %), sin cambios en cuanto a edad, raza o etiología entre grupos o comparando con la primera fase. Menor tasa de pacientes en tratamiento con AEE o hierro intravenoso (65 % y 20 %), sin diferencias entre los dos grupos.

Valores de laboratorio

Basalmente presentaban una hiperfosforemia marcada ($P = 7,3$ mg/dl), con calcio 9 mg/dl y hormona paratiroidea intacta (PTHi) 500 pg/ml. Parámetros de anemia bien controlados, con hemoglobina 11,5 g/dl, IST 29 % y ferritina algo elevada (570 ng/ml).

En la segunda fase, hiperfosforemia e hiperparatiroidismo mejor controlados con fósforo medio de 5,2 mg/dl, calcio 9,2 mg/dl y PTHi 350 pg/ml. Anemia igualmente bien controlada, aunque la hemoglobina fue mayor en el GT (11,4 g/dl frente a 10,9 g/dl). El IST no presentó cambios (36 %), pero la ferritina era marcadamente más elevada, especialmente en el GC (ferritina, 932 ng/ml frente a 858 ng/ml).

Variable principal

Tras 4 semanas, se observa una marcada diferencia estadísticamente significativa en el control de la fosforemia, con una diferencia media en los valores séricos de $-2,18$ mg/dl entre el GT y el GP. Esta diferencia se mantiene igual tras ajustar por las variables con distribución heterogénea entre grupos (sexo, hemoglobina y ferritina).

Variables secundarias

Tras 52 semanas, se observan diferencias estadísticamente significativas en todas las variables secundarias entre el GT y el GCA. Así, se objetiva un aumento medio de la ferritinemia de 282 ng/ml y un aumento del IST del 9,5 %. Estas diferencias aparecen desde la semana 12 de tratamiento. Asimismo, hay una disminución en la dosis de hierro intravenoso de 12,5 mg/semana y en la dosis de AEE de 1.190 UI/semana. Por otro lado, no hay diferencias en los valores séricos de fósforo, calcio o iPTH.

Efectos adversos

No hubo muertes atribuidas al tratamiento. El porcentaje global de efectos adversos (EA) fue similar en ambos grupos (92 %), pero en referencia a los EA graves, la tasa fue mayor en el GCA que en el GT (51 % frente a 42 %). Esta diferencia era debida tanto a EA graves gastrointestinales (13 % frente a 8%), como infecciosos (20 % frente a 15%) y cardíacos (13 % frente a 9%). Sin embargo, en el GT hubo mayor tasa de EA no graves gastrointestinales (49 % frente a 37 %) y de discontinuación del estudio por EA (21 % frente a 15 %).

Tabla 1. Evolución de los niveles de las variables objetivo de la primera fase

Variable	Grupo	Basal	Fin de estudio	p valor entre grupos
Fosfato (mg/dl)	Citrato férrico	7,41 ± 0,10	5,36 ± 0,10	0,95
	Control activo	7,56 ± 0,14	5,38 ± 0,13	
Ferritina (ng/ml)	Citrato férrico	593 ± 18	899 ± 31	< 0,001
	Control activo	609 ± 26	628 ± 31	
IST (%)	Citrato férrico	31,3 ± 0,7	39,3 ± 1,1	< 0,001
	Control activo	30,9 ± 1,0	29,7 ± 1,0	

Tabla 2. Evolución de los niveles de fósforo sérico en la segunda fase

Variable	Grupo	Basal	Fin de estudio	p valor entre grupos
Fosfato (mg/dl)	Citrato férrico	5,12 ± 0,12	4,86 ± 0,13	< 0,001
	Placebo	5,44 ± 0,15	7,21 ± 0,19	

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El citrato férrico es un quelante oral del fósforo eficaz y seguro, que produce un aumento de los depósitos de hierro y una disminución de la dosis necesaria de hierro intravenoso y AEE para mantener la hemoglobina.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El control de los niveles de fósforo es uno de los retos principales de los pacientes con enfermedad renal avanzada o en diálisis. Existe evidencia suficiente en la literatura médica de la asociación entre hiperfosfatemia y mortalidad, así como de algunos mecanismos patogénicos a través de los que genera calcificación vascular. La asociación entre administración de quelantes de fósforo y aumento de la supervivencia está menos clara, y parece depender del tipo de quelante, y su composición o contenido en calcio.

Tras la desaparición en nuestro entorno del hidróxido de aluminio, actualmente los quelantes de fósforo se reducen a tres grupos: cálcicos (carbonato y acetato cálcico), no cálcicos (sevelamero y lantano) y uno mixto (carbonato magnésico/acetato cálcico). Recientemente se han desarrollado los quelantes basados en hierro, ya en ensayos en fase 3. Estos incluyen el citrato férrico, que tiene un efecto directo sobre los parámetros ferrocinéticos, y el oxihidróxido sucroférrico, cuyo componente de hierro apenas se absorbe.

El citrato férrico parece una buena opción quelante en aquellos pacientes que requieran tratamiento asociado de la ferropenia, o al menos, aquellos en los que el hierro no esté contraindicado. Este estudio confirma una eficacia quelante similar a la de los tratamientos actuales habituales, con una tolerabilidad que parece similar. El efecto sobre los depósitos de hierro es significativo, y en algunos pacientes permite reducir el tratamiento con hierro intravenoso y AEE.

Hay que destacar que el estudio está realizado en población norteamericana e israelí, con la mitad de los pacientes de raza negra, lo que puede dificultar su generalización a la población europea. Además, son exclusivamente datos de población en hemodiálisis, que por el momento no se pueden trasladar a pacientes en diálisis peritoneal o con enfermedad renal en prediálisis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El citrato férrico parece un quelante del fósforo seguro y eficaz para el control de la hiperfosforemia en pacientes en hemodiálisis, que aumenta los depósitos y la disponibilidad de hierro.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hiperfosforemia

Subtema: Alteraciones del metabolismo óseo mineral

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Anemia. Ferropenia. Hemodiálisis. Hiperfosforemia. Quelantes de fósforo

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil.)

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Análisis de la covarianza (ANCOVA): valoración de múltiples mediciones del mismo parámetro

Cuando se desea evaluar las diferencias observadas en una variable cuantitativa en dos o más grupos de pacientes, el análisis de la varianza (ANOVA) resulta un método adecuado para evaluar el efecto o asociación de la exposición (grupo) sobre el efecto (variable respuesta). El análisis de la covarianza (ANCOVA) consiste en la generalización del ANOVA cuando, además, se desea tener en cuenta o ajustar por factores que pueden potencialmente afectar al efecto, sin incluirlas como variable explicativa o experimental, sino como variables de control.

En el caso concreto de las medidas repetidas o datos longitudinales, el valor basal puede ser considerado por sí mismo como una variable de ajuste y, por este motivo, se suele utilizar el ANCOVA en esta situación particular. La idea fundamental es que, al igual que en los modelos lineales mixtos, se desea tener en cuenta que cada paciente puede tener un efecto aleatorio. Además, el interés se centra en evaluar la variación respecto de la situación inicial, lo cual permite afrontar una heterogeneidad elevada en los valores basales de la variable respuesta que podría afectar en una mayor variabilidad de las estimaciones. De esta forma, el uso de un método ANCOVA en los diseños con medidas repetidas o longitudinales permite tener en cuenta la variabilidad interpaciente (*between-patient variability*), centrándose en las diferencias atribuibles a la exposición evaluada en el contexto intrapaciente (*within-patient variability*). En este contexto, el método ANCOVA resulta análogo a tratar con las diferencias pareadas cuando se observa una misma variable en dos momentos diferentes en la misma muestra de pacientes, pero generalizando esto a más de dos momentos o situaciones.

Los autores del artículo analizado utilizan el método ANCOVA para evaluar el efecto del citrato férrico en el resultado principal (control del fósforo sérico) y en los secundarios (ferritina, IST y dosis de AEE y hierro intravenoso) en un ensayo clínico aleatorizado con dos grupos (tratados con citrato férrico frente a controles), ajustando por los valores basales de las variables resultado y teniendo en cuenta el efecto a lo largo de las diferentes mediciones para cada paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical Research. Oxford: Wiley-Blackwell; 2001.