

Evidencias sobre seguridad en el uso del carbonato de lantano

Sagrario Soriano, Raquel Ojeda

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Nefrología Sup Ext 2013;4(2):32-4

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Mar.11988

RESUMEN

La hiperfosforemia es una consecuencia de la pérdida de función renal y está implicada en la aparición y posterior desarrollo de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes. El carbonato de lantano es un quelante de fósforo no cálcico con gran afinidad por este compuesto, que se utiliza en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Su eficacia como quelante ha sido demostrada tanto en estudios experimentales como clínicos. Su eliminación por vía biliar, junto con la baja absorción a nivel gastrointestinal, hacen del lantano un quelante seguro para los pacientes con IRC. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que existe un mínimo depósito hepático y óseo sin repercusión funcional, así como ausencia de alteraciones hematológicas y del sistema nervioso, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Palabras clave: Lantano. Seguridad Social. Hueso. Potencia captora.

INTRODUCCIÓN

El lantano es un catión trivalente y su eficacia como quelante de fósforo se debe a sus características de solubilidad y a su elevada afinidad por los iones fosfato. Forman el fosfato de lantano, que es muy insoluble, lo que disminuye significativamente la absorción de fosfato.

El ion lantano presenta una elevada afinidad por el fosfato en todo el rango de pH que se encuentra en el aparato digestivo. A diferencia de otros quelantes, el lantano quela el fosfato con eficacia en el medio ácido del estómago y en la parte superior del intestino delgado antes de que comience su absorción. La absorción del fármaco es mínima y se excreta por vía hepática a través del sistema de transporte lisosomal.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

La seguridad y la tolerabilidad del carbonato de lantano se ha evaluado en estudios clínicos que en la actualidad incluyen a

más de 5000 pacientes, algunos de ellos evaluados durante un período de hasta seis años^{1,2}. Los estudios clínicos realizados no revelaron evidencias de efectos adversos sobre la concentración de enzimas hepáticas, lo que refleja la ausencia de hepatotoxicidad observada en los estudios preclínicos. El lantano no atraviesa la barrera hematoencefálica y no se deposita en el sistema nervioso central ni en el sistema nervioso periférico.

Los resultados destacables de estas evaluaciones son los siguientes: los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los efectos adversos digestivos disminuyen con la administración de alimentos junto con el fármaco y desaparecen con el tiempo. Los estudios preclínicos realizados cuando el lantano se administró a ratas, a dosis muy superiores a las recomendadas en humanos, demostraron el depósito del fármaco en el tubo digestivo, hueso y en el hígado.

FARMACOCINÉTICA

Las características farmacocinéticas del carbonato de lantano han sido investigadas de forma exhaustiva en estudios preclínicos y clínicos. El lantano se absorbe en muy escasa cantidad en el sistema digestivo. En un estudio aleatorizado controlado frente a placebo, las dosis únicas de carbonato de lantano dieron lugar a una concentración plasmática muy baja de lanta-

Correspondencia: Sagrario Soriano
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.
maria.soriano.sspa@juntadeandalucia.es

no. La $C_{\text{máx}}$ se incrementó en 0,3 ng/ml para la dosis de 250 mg, y en 0,56 ng/ml para la dosis de 2000 mg. El tiempo necesario para alcanzar la $C_{\text{máx}}$ para la dosis de 2000 mg fue de 6 h, un período más prolongado que para las dosis menores.

En otro estudio se comparó la farmacocinética de una dosis oral única de 1000 mg de carbonato de lantano con una infusión intravenosa de la sal de cloruro de lantano, que es más soluble. La $C_{\text{máx}}$ tras la administración oral fue de 0,32 ng/ml a las 4,5 h de la administración. La absorción del lantano tras la administración oral se estimó mediante la comparación de la farmacocinética oral e intravenosa y se determinó que era del 0,00127 %.

En otro estudio doble ciego y controlado frente a placebo, se investigó la farmacocinética del carbonato de lantano administrado por vía oral con alimentos en dosis de 1000 mg tres veces al día durante cinco días. Se detectaron concentraciones plasmáticas muy bajas de lantano con una $C_{\text{máx}}$ de 0,533 ng/ml en el quinto día. La excreción urinaria de lantano también resultó ser muy baja. No se encontraron diferencias significativas de absorción al administrar el fármaco antes o después de las comidas.

Las características farmacocinéticas del carbonato de lantano podrían resumirse como sigue:

- La biodisponibilidad oral del lantano es muy baja.
- En los estudios preclínicos de distribución tisular se ha demostrado que la retención tisular del lantano es baja incluso tras la administración oral de dosis máximas.
- El lantano no atraviesa la barrera hematoencefálica.
- En los estudios clínicos no se han hallado datos de acumulación plasmática de lantano con tratamientos de hasta tres años de duración.
- El lantano se excreta mayoritariamente en la bilis; la excreción renal es inapreciable.

Lantano y el hígado

Estudios realizados en ratas han demostrado que el lantano se excreta a través del sistema hepatobiliar³. En cuatro estudios clínicos realizados en pacientes en hemodiálisis, el tratamiento con lantano durante seis años no se asoció con daño hepático, sin observarse alteraciones significativas en las enzimas hepáticas, siendo estas similares a las encontradas con otros quelantes de fósforo⁴. En humanos, se ha publicado algún efecto adverso en el hígado en individuos con susceptibilidad genética en ciertas patologías con elevadas concentraciones de hierro o cobre, como ocurre en la hemocromatosis hereditaria y en la enfermedad de Wilson. En estudios realizados en ratas sanas y urémicas, no se han detectado aumento de las enzimas hepáticas ni otro signo de hepatotoxicidad.

En animales de experimentación se ha estudiado la excreción biliar de lantano. La pequeña cantidad de lantano que se ab-

sorbe tras una dosis oral de carbonato de lantano se une a la transferrina, pasa a través del hepatocito por endocitosis mediada por el receptor de la transferrina. El pH intraendosómico disminuye, y así el lantano se libera de la transferrina. Una vez realizada la endocitosis, se produce la fusión de los endosomas con los lisosomas hepatocelulares.

Lantano y sistema nervioso

No se conocen mecanismos que expliquen el paso de lantano a través de la barrera hematoencefálica, y no se han observado efectos tóxicos en el deterioro cognitivo, comparando con otros quelantes de fósforo, por lo cual no se conoce neurotoxicidad. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con carbonato de lantano y terapia con aluminio, no se observaron diferencias en la función cognitiva durante dos años de seguimiento entre ambos tratamientos, siendo el empeoramiento cognitivo el esperado en los pacientes con enfermedad renal crónica⁵.

Lantano y parámetros hematológicos

En los estudios realizados en pacientes en hemodiálisis en tratamiento con lantano, no se han detectado efectos adversos sobre los parámetros hematológicos durante el tratamiento a largo plazo, al comparar con quelantes, como el aluminio, cuya toxicidad se conoce, produciendo anemia microcítica.

Lantano y hueso

Un aspecto muy importante del tratamiento con lantano son los efectos tóxicos que el fármaco puede tener sobre el hueso. Teniendo en cuenta la experiencia previa con el hidróxido de aluminio sobre la mineralización del hueso y su acúmulo a dicho nivel, es muy importante estudiar el efecto del lantano en el hueso. En este órgano se depositan muchos cationes, y lo hacen por diversos mecanismos. Por un lado, se depositan unidos a ligandos orgánicos, como fosfoproteínas o fosfolípidos; también se pueden depositar unidos a calcio o a fosfato (en este último caso, el depósito podría ser en forma de cristales de fosfato de lantano). En un estudio experimental realizado con ratas con función renal normal, tratadas con dosis de hasta 2000 mg/kg por día de lantano durante 2 años, no se evidenció un efecto negativo del lantano sobre el hueso⁶. El trabajo de Damment et al.⁷ realizado posteriormente con ratas a las que se les indujo insuficiencia renal severa ha demostrado no solo la ausencia de toxicidad ósea del lantano, sino que, además, la administración de lantano a estas ratas produjo una mejoría de los parámetros bioquímicos y una mejoría en la enfermedad ósea de estos animales, principalmente una mayor formación ósea y disminución de la fibrosis. Un estudio *in vi-*

tro previo ya había sugerido una mayor diferenciación de osteoblastos en el hueso en presencia de lantano⁹.

En un estudio realizado en pacientes tratados durante un largo período con lantano, se realizó una biopsia ósea a estos en la que no se objetivó un acúmulo de lantano en el hueso⁹.

En el estudio de D'Haese et al.¹⁰, en el que realizaron biopsia ósea antes y después de iniciar tratamiento con lantano o con un quelante cálcico, objetivaron que los pacientes tratados con el quelante cálcico durante un año presentaban en una mayor proporción de enfermedad ósea adinámica que aquellos tratados durante el mismo período de tiempo con lantano. Estos mismos datos de mejoría en los parámetros histomorfométricos en biopsias óseas de pacientes en diálisis antes y después del tratamiento con carbonato de lantano han sido reportados recientemente en pacientes tratados durante 3 años¹¹.

EXPERIENCIA CLÍNICA

En la actualidad, la experiencia clínica con carbonato de lantano como quelante de fósforo eficaz en el control de la hiperfosfatemia en pacientes en terapia renal sustitutiva (tanto hemodiálisis como diálisis peritoneal)^{12,13} es amplia.

Junto a su eficacia y seguridad como quelante, caben destacar las ventajas clínicas que recientemente se han reportado: en pacientes con IRC en estadios 3-4, además de su eficacia quelante, se ha demostrado que desciende los niveles de factor de crecimiento fibroblástico 23^{14,15}, hormona implicada en la homeostasis del fósforo, que está aumentada desde estadios iniciales de la IRC¹⁶, por lo que su descenso puede jugar un papel crucial en el adecuado mantenimiento de la homeostasis del fósforo en este grupo de pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hutchison A, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmeider R, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphataemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005;100:c8-19.
- Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphataemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;65:191-202.
- Damment SJP. Enlightenment on liver lanthanum exposure. *Kidney Int* 2006;70:1372-3.
- Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, on behalf of the Lanthanum Carbonate Study Groups. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease stage 5 receiving hemodialysis. *Clinical Nephrology* 2009;71:286-95.
- Altmann P, Barnett ME, Finn WF. Cognitive function in stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: No adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007;71:252-9.
- Damment SJ. Pharmacology of the phosphate binder, lanthanum carbonate. *Ren Fail* 2011;33(2):217-24.
- Damment S, Secker R, Shen V, Lorenzo V, Rodríguez M. Long-term treatment with lanthanum carbonate reduces mineral and bone abnormalities in rats with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1803-12.
- Wang X, Yuan L, Huang J, Zhang TL, Wang K. Lanthanum enhances in vitro osteoblast differentiation via pertussis toxin-sensitive gi protein and ERK signaling pathway. *J Cell Biochem* 2008;105(5):1307-15.
- Persy VP, Behets GJ, Bervoets AR, De Broe ME, D'Haese PC. Lanthanum carbonate: a safe phosphate binder. *Semin Dial* 2006;19:195-9.
- D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;(85):S73-8.
- Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, Arisaka H. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2011;15:176-84.
- Hutchison AJ, Laville M, on behalf of the SPD405-313 Lanthanum Study Group. Switching to lanthanum carbonate monotherapy provides effective phosphate control with a low tablet burden. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3677-84.
- Xu J, Zhang YX, Yu XQ, Liu ZH, Wang LN, Chen JH, et al. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in CKD 5D: multicenter, double blind, randomized, controlled trial in mainland china. *BMC Nephrol* 2013;14:29.
- Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casas ML, Galán A, Martinez-Callero A, Navas V, Rodriguez M, et al. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2567-71.
- Soriano S, Ojeda R, Rodríguez M, Almadén Y, Rodríguez M, Martín-Malo A, et al. The effect of phosphate binders, calcium and lanthanum carbonate on FGF23 levels in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol* 2013. Feb 8. [Epub ahead of print].
- Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normo-phosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:286-91.

Enviado a Revisar: 5 Mar. 2013 | Aceptado el: 5 Mar. 2013