

Eficacia y repercusión clínica del carbonato de lantano en los pacientes con enfermedad renal crónica

Emilio González-Parra¹, Jesús Delgado², M. Luisa González-Casaus³, Jesús Egado¹, José Herrero²

¹ Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Hospital Gómez Ulla. Madrid

Nefrologia Sup Ext 2013;4(2):19-25

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2013.Mar.11986

RESUMEN

La hiperfosfatemia es, actualmente, la variable con mayor repercusión clínica de las alteraciones del metabolismo mineral-óseo en la enfermedad renal crónica (ERC). Está asociada a una mayor progresión de las calcificaciones vasculares (CV) y se muestra como un factor independiente de riesgo cardiovascular y de mortalidad. Conforme avanza la ERC, el control de la hiperfosfatemia se vuelve cada vez más dificultoso, sobre todo si hacemos hincapié en lograr una ingesta proteica adecuada. El carbonato de lantano constituye una opción farmacológica más para lograr el control del fósforo en estos pacientes, con la ventaja de no ser un agente cálcico. Ha demostrado, tanto en estudios en voluntarios sanos como en pacientes con ERC, ser un captor del fósforo eficaz. También puede tener un efecto positivo sobre el remodelado óseo en pacientes con osteodistrofia renal. En cuanto a las CV, hay trabajos que apoyan la idea de que tanto el sevelámero como el lantano ralentizan su progresión en comparación con el uso de quelantes cálcicos. Finalmente, se ha descrito una repercusión positiva sobre la supervivencia en la subpoblación de pacientes en diálisis mayores de 65 años, aunque es necesaria la realización de nuevos ensayos comparativos a largo plazo.

Palabras clave: Lantano. Fósforo. Insuficiencia renal crónica.

La hiperfosfatemia, así como la elevación del producto calcio-fósforo (Ca x P), condiciona un aumento de la mortalidad en la enfermedad renal crónica (ERC)¹. A partir del estadio 3 de la enfermedad renal (filtrado glomerular < 60 ml/min), los incrementos del fosfato sérico, incluso dentro del rango de la normalidad, pueden conllevar un aumento de la morbimortalidad².

Previamente a evidenciarse la hiperfosfatemia y conforme avanza la ERC, tienen lugar otras alteraciones del metabolismo mineral y óseo: aumentos de la hormona paratiroidea (PTH), del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y de la excreción fraccional de fósforo (sin modificación de la fosfatúria total), así como descenso en los niveles de calcio. Estos trastornos favorecen la génesis de calcificaciones vasculares³⁻⁵, desembocando en eventos cardiovasculares y

mayor mortalidad. Concretamente, el exceso de FGF-23, que actúa como hormona fosfatúrica y de regulación de la homeostasis del fósforo, se relaciona con aparición de hipertrofia ventricular izquierda^{6,7} y mortalidad como factor independiente de la fosfatemia⁸.

La importancia primordial del control del fósforo por encima del resto de las alteraciones del metabolismo mineral-óseo en la ERC se muestra en el metanálisis de Palmer et al.⁹. Por cada aumento de 1 mg/dl de fósforo sérico, el riesgo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa se incrementa en un 10 % y un 18 %, respectivamente. En cambio, ni la hipercalcemia ni el aumento en los niveles de PTH intacta (PTHi) se asocian a un incremento significativo en la mortalidad global. En el estudio CORES¹⁰ (16.173 pacientes) sí se observa repercusión en la mortalidad (tanto cardiovascular como global) cuando los niveles de P, Ca y PTHi están fuera de los rangos adecuados (> 5,5 mg/dl en el caso de la hiperfosfatemia). Por otro lado, la base de datos europea ARO (7970 pacientes en hemodiálisis), examinada por Floege et al.¹¹, evidencia mayor riesgo de mortalidad cuando la PTHi y el fósforo están elevados o dismi-

Correspondencia: Emilio González Parra
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
egparra@fjd.es

nuidos fuera de los rangos objetivo estipulados por las guías K-DOQI. Cunningham hace referencia a ambos trabajos¹², en los que estas variables muestran patrones de mortalidad «en U», aunque se precisan nuevos diseños prospectivos, incluyendo también otros parámetros como el FGF-23 o metabolitos de la vitamina D.

Los fármacos quelantes del fósforo se hacen necesarios con gran frecuencia en el enfermo renal para controlar el nivel de fosfatemia. Este objetivo se vuelve especialmente dificultoso si queremos cuidar una ingesta proteica adecuada. En un estudio de 30.000 pacientes con ERC¹³, el grupo que mostró mayor supervivencia fue el que cumplía una dieta rica en proteínas y baja en fósforo, en comparación con los otros 3 grupos (dieta rica en fósforo y pobre en proteínas, dieta rica en ambas, y dieta pobre en ambas). En hemodiálisis (HD), el aumento de la frecuencia y/o la técnica de diálisis (hemodiafiltración *on line*) ofrecen ventajas adicionales en el control de la fosfatemia¹⁴.

En los últimos años, se ha comercializado e introducido en la práctica clínica el carbonato de lantano como un nuevo captor del fósforo, no cálcico. A continuación realizamos una revisión pormenorizada de los trabajos y la literatura científica publicada en cuanto a eficacia quelante y repercusión clínica del fármaco.

EFICACIA QUELANTE

Los estudios *in vitro* han demostrado que el lantano es un captor de fósforo potencialmente eficaz. Su capacidad quelante actúa en un amplio rango de pH: entre 3-7, al igual que el hidróxido de aluminio¹⁵ y a diferencia de otros tipos de captosres, que precisan un rango más estrecho de pH: 5-7.

En voluntarios sanos, se realizó un ensayo fase I¹⁶ en el que fueron asignados a 4 secuencias de tratamiento: 1 gramo de lantano y dieta; 2400 mg de carbonato de sevelámero y dieta; dieta sin quelantes; y ayuno (este siempre en el último lugar de la secuencia). Mediante lavados por sonda nasogástrica con manitol, se registraron mediciones del fósforo absorbido en cada caso. El lantano demostró mayor eficacia quelante a las dosis estudiadas: 1 gramo captó 135,1 mg de fósforo, por los 63,2 mg que lograron los 2400 mg de sevelámero ($p < 0,001$). No hubo diferencias en cuanto a eventos adversos. También se realizaron mediciones de la cantidad de fosfatos en heces: se concluyó que 1 gramo de lantano lograba reducir un 45 % la absorción de fósforo, mientras que la dosis de sevelámero obtenía un 21 % de reducción ($p < 0,001$). Por otra parte, la determinación de la excreción urinaria de fósforo también es útil para estimar la potencia quelante del fármaco. El carbonato de lantano, a dosis de 3000 mg diarios, ha demostrado reducir la excreción urinaria de fósforo de 236 a 468 mg/24 h en voluntarios sanos, lo que supone aproximadamente un tercio del fósforo absorbido¹⁷.

En un estudio de Sprague et al. en 121 pacientes con ERC grados 3 y 4, el carbonato de lantano logró un descenso de 0,55 mg/dl (de 5,28 a 4,73 mg/dl) en la fosfatemia y de 247 mg/dl en la excreción urinaria de fósforo¹⁸. Se emplearon dosis de 2,25-3 g/día. También se observó descenso de la PTHi a las 8 semanas de tratamiento, atribuido con gran probabilidad a la disminución de la sobrecarga de fósforo del paciente.

En cuanto a la comparativa con otros tipos de quelantes, un ensayo de no inferioridad aleatorizó 800 pacientes en diálisis a recibir lantano o carbonato de calcio¹⁹. El 65,8 % y el 63,9 %, respectivamente, cumplieron el objetivo de fosfatemia $< 5,58$ mg/dl a los 6 meses. La dosis más utilizada de lantano fue de 1500 mg/día, mientras que más del 70 % de los pacientes del otro grupo recibió dosis de carbonato de calcio de 3000 a 9000 mg/día, superando muchos la cantidad máxima diaria de calcio elemental establecida por las guías²⁰. El grupo tratado con captosres cálcicos presentó, además, frecuentes episodios de hipercalcemia (20,2 % vs. 0,4 %, $p < 0,001$). El resto de los efectos secundarios aparecieron con una frecuencia similar en ambos grupos, destacando los vómitos (18 %) y las náuseas (16 %).

Otro estudio cruzado en pacientes en HD comparó carbonato de lantano frente a clorhidrato de sevelámero²¹. Se utilizaron dosis diarias de 3000 mg de lantano (2250 mg la primera semana) y 6400 mg de sevelámero (4800 mg la primera semana) durante 4 semanas cada uno, con un período de lavado intermedio. No se encontraron diferencias significativas en la reducción del fósforo sérico: 1,7 mg/dl con lantano y 1,4 mg/dl con sevelámero ($p = 0,13$). No obstante, en un análisis secundario preespecificado de los pacientes que completaron el estudio (se produjeron 48 abandonos, 25 de ellos en el grupo de lantano), sí se observó una reducción adicional de 0,5 mg/dl a favor del carbonato de lantano ($p = 0,007$). La calcemia mostró ligeras variaciones (incrementos con el lantano y descensos con el sevelámero) que no se consideraron clínicamente significativas. Los niveles de PTHi se incrementaron en ambos grupos, lo que posiblemente se explica porque un 91 % de los pacientes recibían quelantes cálcicos previamente al estudio.

Recientemente, se ha publicado un trabajo de Daugirdas et al.²² en el que establecen un coeficiente relativo de captación de fosfato (*relative phosphate-binding coefficient*) para cada fármaco quelante comercializado en la actualidad. Para ello, realizaron una revisión exhaustiva de la eficacia en la reducción del fósforo de cada fármaco por gramo de producto administrado. Se asignó un coeficiente de 1 al carbonato cálcico. Basándose en este, se calcularon los siguientes coeficientes: 1 para el acetato cálcico; 2 para el lantano (1,2 si cuantificáramos 1 gramo del producto en sí, en vez del principio activo); 0,75 para el sevelámero (tanto clorhidrato como carbonato); 1,3 para el carbonato magnésico (OsvaRen®); y 1,5 y 1,9 para hidróxido y carbonato de aluminio respectivamente.

Tabla 1. Coeficiente captor en presentaciones comercializadas en España

	Coeficiente captor
Carbonato cálcico	
1250 mg (Ca elemental 500 mg) (Mastical®)	1,25
2500 mg (Ca elemental 1000 mg) (Caosina®)	2,25
Acetato cálcico	
500 mg (Ca elemental 127 mg) (Royen® cáps/sobres)	0,5
950 mg (Ca elemental 241 mg) (Renacare® comp)	0,95
2500 mg (Ca elemental 635 mg) (Royen® sobres)	2,5
Acetato Ca 435 mg (Ca elemental 108 mg)	
+ CaMg 235 mg (Osvaren® comp)	0,75
Carbonato/cloruro de sevelámero	
800 mg (Renvela®/Renagel® comp)	0,6
2400 mg (Renvela® sobres)	1,8
Carbonato de lantano (Fosrenol®)	
500 mg (comp)	1
750 mg (comp y sobres ^a)	1,5
1000 mg (comp y sobres ^a)	2
Hidróxido de aluminio 233 mg (Pepsamar®)	
	0,35

^a Próxima comercialización en España.

En las tablas 1 y 2 se muestran los coeficientes captors de las presentaciones comercializadas en España, y los coeficientes a «dosis máximas» según las guías^{23,24} de los distintos fármacos, según la estimación del coeficiente captor publicada por Daurgirdas et al.²². De acuerdo con esto, el hidróxido de aluminio resulta el compuesto comercializado en España con mayor capacidad captora de fósforo por gramo de producto, pero es necesario administrar un número elevado de comprimidos para igualar el poder quelante de otros captors no cálcicos (1 g de carbonato de lantano equivaldría a 5,7 comprimidos de hidróxido de aluminio [tabla 1]).

El carbonato de lantano también ha demostrado eficacia y seguridad utilizado en tratamientos prolongados. Más de un 50 % de los pacientes tratados durante más de un año mantienen la fosforemia en rangos inferiores a 5,5 mg/dl²⁵. De la misma manera, la eficacia quelante del lantano ha sido puesta de manifiesto en pacientes con hiperfosfatemia de difícil control. Se ha estudiado un grupo de 34 enfermos en HD con control fallido de la fosfatemia a pesar del uso de distintos captors con anterioridad; el carbonato de lantano fue capaz de mejorar el control del fósforo en más del 70 % de estos pacientes²⁶.

Además de la eficacia quelante, el lantano ha demostrado reducir el Ca x P en pacientes en HD²⁷ y, mediante una menor absorción intestinal de fósforo, reducción de moléculas con efectos perjudiciales sobre el sistema cardiovascular, como son el FGF-23 y la PTHi. En estudios recientes, se ha observado que el carbonato de lantano disminuye los niveles de FGF-23 tanto en pacientes con ERC estadio 3²⁸ como en pacientes en HD combinado con carbonato de calcio²⁹. Esta acción es importante, pues se ha demostrado que el FGF-23 incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular.

EFFECTOS SOBRE EL REMODELADO ÓSEO

La hiperfosforemia y el hiperparatiroidismo secundario en la ERC pueden provocar alteraciones a nivel esquelético, en cuanto a remodelado, mineralización, volumen, fragilidad o crecimiento del hueso. Algunos estudios sugieren que el carbonato de lantano puede implementar ciertos parámetros de actividad ósea³⁰⁻³². El primero fue un estudio multicéntrico, en el que se aleatorizaron 98 pacientes en HD para recibir carbonato cálcico o de lantano³⁰. Al año, se observó una reducción de los enfermos que presentaban osteodistrofia (tipo hueso adinámico, osteomalacia o por hiperparatiroidismo) del 36 % al 18 % en el grupo tratado con lantano. Dicho grupo casi no mostró evolución a enfermedad ósea de bajo remodelado (solo un paciente). En cambio, en el otro grupo tratado con carbonato cálcico se incrementó (de un 46 % a un 53 %) el número de pacientes con osteodistrofia y 6 evolucionaron a hueso adinámico.

Otro ensayo comparativo³² frente a un grupo tratado con otros quelantes, fundamentalmente cálcicos, mostró de manera significativa mayor recambio óseo al año y mayor volumen óseo a los 2 años en los pacientes tratados con lantano. El control de la fosfatemia fue similar en ambos grupos. De los que recibieron lantano, 2 pacientes desarrollaron defectos en la mineralización, aunque atribuidos a otras causas.

Recientemente se ha publicado un trabajo en ratas con ERC inducida con adenina³³. A un grupo se le administró dieta su-

Tabla 2. Coeficiente captor a dosis «máximas»

Captors cálcicos		
(Calcio elemental 1500 mg/día según Guías ^{23,24})		
- Carbonato cálcico	3750 mg	3,75
- Acetato cálcico	5905 mg	5,90
Captors no cálcicos		
- Carbonato de lantano	3000 mg	6,00
- Carbonato/cloruro sevelámero	7200 mg	5,40

Fuente: referencia bibliográfica 22.

plementada con carbonato de lantano durante 22 semanas (en total 4 grupos: ratas con función renal normal o ERC, y dieta con o sin lantano). Se realizaron mediciones bioquímicas en sangre y orina, y estudio histomorfométrico del hueso. Se objetivó una forma severa de enfermedad ósea en las ratas con ERC, con producción excesiva de tejido óseo trabecular y fibrosis. Las ratas que recibieron lantano mostraron significativamente menor progresión a este tipo de afectación ósea, con menor fibrosis y menor exceso de volumen de tejido trabecular.

Por otro lado, se ha estudiado la aparición de depósitos óseos de lantano después de un tratamiento prolongado, confirmando la ausencia de estos. En un estudio, tras 8 meses de tratamiento con una dosis media de 2200 mg/día de carbonato de lantano, no se observó ningún depósito de este metal en el frente de mineralización ósea, descartándose un posible efecto similar al detectado con el uso de aluminio³⁴.

EFICACIA-CALCIFICACIONES VASCULARES

Hay controversia en la literatura acerca del beneficio de los quelantes no cálcicos sobre los cálcicos en cuanto a la progresión de las calcificaciones vasculares (CV) en la ERC (tabla 3). Un estudio realizado en 200 pacientes de HD³⁵ mostró, a un año, aumento del score de calcificación (valorado por tomografía axial computarizada [TAC]) en CV coronarias y aórticas en los pacientes tratados con sales de calcio, mientras que en los tratados con sevelámero no se detectaba aumento significativo de este. En ambos grupos, el control del fósforo fue equivalente (5,1 mg/dl), aunque el grupo tratado con quelan-

tes cálcicos registró más episodios de hipercalcemia (16 % vs. 5 %). En una línea similar concluyó un trabajo publicado por Block et al.³⁶, con 109 pacientes incidentes en HD que se aleatorizaron a recibir hidrocloreuro de sevelámero o captadores cálcicos. Se realizó un score mediante TAC de calcificaciones coronarias. Los pacientes sin evidencia de CV coronaria al inicio del estudio mostraron un ligero desarrollo de estas a los 18 meses independientemente del quelante recibido. Sin embargo, en los que ya presentaban CV basalmente, la progresión de estas fue más rápida y severa en los pacientes que recibieron captadores cálcicos.

Con el carbonato de lantano se han observado efectos beneficiosos en ensayos con modelos animales³⁷⁻³⁹. En estos estudios se confirma una reducción de la progresión de las CV en animales de experimentación con insuficiencia renal, o tratados con altas dosis de vitamina D. El descenso en la progresión de las calcificaciones vasculares se ha visto igualmente en pacientes en hemodiálisis. En 2011 se comunicaron los resultados de un ensayo piloto controlado y aleatorizado en pacientes en HD⁴⁰. Finalizaron el estudio 30 sujetos, de los que 17 recibieron lantano y 13 carbonato cálcico durante 18 meses. El 93 % de los pacientes mostraban CV a nivel de aorta abdominal al inicio del estudio; y el 87 % presentaron progresión de estas durante el seguimiento. En el grupo tratado con carbonato de lantano se observó una menor progresión de las calcificaciones aórticas ($p < 0,001$), aunque las diferencias en la progresión de las CV a nivel de arteria femoral superficial no fueron significativas.

En pacientes en prediálisis se ha descrito también enlentecimiento de la progresión de las calcificaciones coronarias

Tabla 3. Calcificación coronaria en hemodiálisis. Controversia con los captadores cálcicos

Chertow et al. 2002³⁵ (n = 200)	A favor de sevelámero frente a sales de calcio en pacientes en HD (CV coronarias y aórticas)
Block et al. 2005³⁶ (n = 129)	A favor de sevelámero en pacientes incidentes en HD, con CV basalmente
Russo et al. 2007⁴¹ (n = 90)	A favor de sevelámero frente a carbonato cálcico en pacientes pre-HD (CV coronarias)
Qunibi et al. 2008⁴⁴ (n = 203)	Sin cambios sevelámero frente a acetato cálcico + atorvastatina para LDL < 70 mg/dl
BRiC STUDY 2008⁴³ (n = 71)	Sin cambios sevelámero frente a acetato cálcico (CV coronarias)
Kakuta T, AJKD 2011⁴⁵ (n = 183)	A favor de sevelámero frente a carbonato cálcico
Toussaint et al. 2011⁴⁰	A favor de lantano vs. cálcicos en 30 pacientes en HD

CV: calcificaciones vasculares; HD: hemodiálisis; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

al utilizar quelantes no cálcicos (sevelámero) en comparación con los cálcicos (carbonato de calcio)⁴¹. En un estudio multicéntrico⁴² en pacientes con ERC grados 3-4 (n = 212), el grupo con sevelámero tuvo menor mortalidad y progresión de calcificaciones vasculares frente al grupo que recibió carbonato cálcico, que además presentó significativamente más calcificaciones *de novo* (82 % vs. 13 %).

Por el contrario, algunos trabajos no demuestran una mayor progresión de las CV con el uso de quelantes cálcicos. Un estudio de 71 pacientes en HD comparó tratamiento con acetato cálcico vs. sevelámero⁴³. Se realizaron mediciones de CV coronarias con TAC multicorte e histología ósea. Al año, no hubo diferencias entre ambos grupos ni en cuanto a progresión de las calcificaciones ni en cuanto a cambios en el remodelado óseo.

Otro estudio, aleatorizado, en 203 pacientes en HD también comparó sevelámero y acetato cálcico⁴⁴. Se marcó una fosfatemia objetivo < 5,5 mg/dl y se empleó atorvastatina en el grupo tratado con calcio para conseguir un colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 70 mg/dl. Al año, con dicho control intensivo de las cifras de colesterol LDL, se objetivó una progresión similar de las calcificaciones coronarias en ambos grupos. Posteriormente, se ha publicado un trabajo de Kakuta et al.⁴⁵, comparando carbonato cálcico con sevelámero en pacientes en HD (n = 183). De nuevo, la progresión de las CV se mostró mayor en la rama que recibía quelante cálcico, además de presentar esta un mayor acúmulo de productos avanzados de la glicosilación. Los niveles de fósforo, PTHi y el producto Ca x P fueron similares, mientras que el LDL se redujo significativamente en el grupo tratado con sevelámero.

Por tanto, aunque hay ensayos que no demuestran una clara ventaja de los quelantes no cálcicos sobre los cálcicos en las CV^{43,44}, la mayoría de los estudios ponen de manifiesto menor progresión de estas con los captadores libres de calcio^{35,36,40-42,45}.

EFICACIA-SUPERVIVENCIA

Un metanálisis reciente de Navaneethan et al.⁴⁶ concluyó que no hay suficientes datos para establecer la superioridad de los nuevos captadores no cálcicos sobre los cálcicos en cuanto a mortalidad global y eventos cardiovasculares en la ERC. El estudio de más peso en este metanálisis fue el DCOR⁴⁷, en el cual no había diferencias en la supervivencia global entre sevelámero y sales de calcio; sin embargo, sí había clara diferencia a favor del sevelámero cuando se analizaba la supervivencia en la subpoblación mayor de 65 años. Estos resultados son coincidentes con el trabajo de Wilson et al.⁴⁸, un ensayo fase 3 que comparó supervivencia a 2 años en pacientes de HD tratados con lantano (n = 680) vs. otros quelantes (n = 674) fundamentalmente cálcicos. De nuevo, no hubo diferencia significativa en la mortalidad global (19,9 % grupo lantano, vs. 23,3 %); pero sí en la subpoblación mayor de 65 años (n = 336), con un 27 % de fallecimientos en los pacientes tratados con lantano frente a un 39,3% en el otro grupo (p = 0,04). Este trabajo no fue incluido en el metanálisis de la Cochrane⁴⁶. Posteriormente, fue publicado el trabajo de Di Loiro et al.⁴², en el que, en un seguimiento a 36 meses en pacientes con ERC 3-4 (n = 212), sevelámero mostró una disminución significativa del riesgo de mortalidad por cualquier causa sobre el carbonato cálcico.

Teniendo en cuenta los trabajos previamente mencionados, sugierentes en su mayoría de una progresión mayor de las CV con el uso de captadores cálcicos, parece necesaria la realización de nuevos estudios de supervivencia a largo plazo para confirmar si existe superioridad de los quelantes libres de calcio en cuanto a mortalidad.

Agradecimientos

Fondos FEDER RETIC REDINREN del FIS RD12/0021.

Conflictos de interés

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

CONCEPTOS CLAVE

1. La hiperfosfatemia en la ERC avanzada es el objetivo terapéutico principal de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociado a la ERC.
2. La hiperfosfatemia favorece la génesis y progresión de las calcificaciones vasculares.
3. La hiperfosfatemia es un factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad independiente.
4. El carbonato de lantano ha demostrado ser un quelante del fósforo eficaz.
5. El lantano, al igual que el sevelámero, puede ralentizar la progresión de las CV en pacientes con ERC.
6. El lantano y el sevelámero pueden reducir el riesgo de mortalidad en comparación con el uso de captadores cálcicos en pacientes con ERC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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 Kidney Dis* 1998;31(4):607-17.
- Kestenbaum B, Sampson JR, Rudder KD, Patterson DJ, Selinger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-28.
- Kimura K, Saika Y, Otani H, Fujii R, Mune M, Yukawa S. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S238-S241.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
- Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:E10-E17.
- Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119(19):2545-52.
- Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009;207(2):546-51.
- Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92.
- Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1119-27.
- Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1938-47.
- Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
- Cunningham J, Silver J. CKD-MBD: Comfort in the through of the U. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1764-6.
- Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008;88:1511-8.
- Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 2003;64(1):305-13.
- Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):3167-75.
- Martin P, Wang P, Robinson A, Poole L, Dragone J, Smyth M, et al. Comparison of dietary phosphate absorption after single doses of lanthanum carbonate and sevelamer carbonate in healthy volunteers: a balance study. *Am J Kidney Dis* 2011;57(5):700-6.
- Pennick M, Poole L, Dennis K, Smyth M. Lanthanum carbonate reduces urine phosphorus excretion: evidence of high capacity phosphate binding. *Ren Fail* 2012;34(3):263-70.
- Sprague SM, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):178-85.
- Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005;100(1):c8-19.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. 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):S3-S8.
- Sprague SM, Ross EA, Nath SD, Zhang P, Pratt RD, Krause R. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol* 2009;72(4):252-8.
- Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, Chertow GM. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* 2011;24(1):41-9.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
- Torregrosa JV, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31(Suppl. 1):3-32.
- Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, et al. A long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract* 2006;102(2):c61-71.
- Almirall J, Betancourt L, Esteve V, Valenzuela MP, López T, Ruiz A, et al. Clinical usefulness of lanthanum carbonate for serum phosphate control in difficult patients. *Int Urol Nephrol* 2012;44(1):231-6.
- Joy MS, Finn WF. 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(1):96-107.
- González-Parra E, González Casaus ML, Galán A, Martínez-Calero A, Navas V, Rodríguez M, et al. Lanthanum carbonate reduces

- FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(8):2567-71.
29. Shigematsu T, Negi S. Combined therapy with lanthanum carbonate and calcium carbonate for hyperphosphatemia decreases serum FGF-23 level independently of calcium and PTH (COLC Study). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1050-4.
 30. 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.
 31. Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005;64(6):428-37.
 32. Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, Wanq GH, Mawad H, Confer S, et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol* 2008;70(4):284-95.
 33. 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.
 34. Rombolà G, Londrino F, Corbani V, Falqui V, Ardini M, Zattera T. Liguria and Toscana Lanthanum Experience (LITOLAE) group. Lanthanum carbonate: a postmarketing observational study of efficacy and safety. *J Nephrol* 2012;25(4):490-6.
 35. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
 36. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815-24.
 37. Rodríguez M, Guerrero F, López I, Aguilera-Tejero E, Mendoza F. Lanthanum carbonate and sevelamer hydrochloride prevent vascular calcification in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;19:164.
 38. Neven E, Dams G, Postnov A, Chen B, De Clerck N, De Broe ME, et al. Adequate phosphate binding with lanthanum carbonate attenuates arterial calcification in chronic renal failures rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1790-9.
 39. Zhou YB, Jin SJ, Cai Y, Teng X, Chen L, Tang CS, et al. Lanthanum acetate inhibits vascular calcification induced by vitamin D3 plus nicotine in rats. *Exp Bio Med* 2009;234:908-17.
 40. Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, Kerr PG. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:290-8.
 41. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255-61.
 42. Di Loiro B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3):487-93.
 43. Barreto DV, Barreto F de C, de Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRIC study. *Nephron Clin Pract* 2008; 110(4):c273-83.
 44. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952-65.
 45. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57(3):422-31.
 46. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16(2).
 47. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(9):1130-7.
 48. Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(12):3021-8.