



Carbonato cálcico o sevelamer reducen la excreción urinaria de oxalato en pacientes con insuficiencia renal avanzada

F. Caravaca, A. B. Ruiz, J. M. Escola, R. Hernández Gallego, I. Cerezo, N. Fernández, S. Barroso y M. V. Martín

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

El ácido oxálico (Ox) es una reconocida tóxina urémica. La cantidad de calcio en la dieta influye en la absorción intestinal de Ox en los sujetos sanos. Se desconoce si los quelantes de fósforo que contienen calcio o los nuevos quelantes sin calcio modifican la absorción o excreción de Ox en la enfermedad renal crónica (ERC). El objetivo de este estudio fue determinar si el carbonato cálcico (CC) o el sevelamer (S) modifican la excreción urinaria de oxalato en pacientes con ERC. Se incluyeron 20 pacientes con ERC estadios 4-5 pre-diálisis sin historia previa de litiasis o enfermedades digestivas. Tras un periodo de lavado sin quelantes se asignó a cada mitad del grupo la administración de CC 1.500 mg o S 2.400 mg durante 21 días. Tras otro nuevo periodo de lavado (15 días), cada paciente recibió el tratamiento contrario durante otros 21 días. En cada fase del estudio se determinaron los siguientes parámetros séricos: creatinina, calcio, fósforo, bicarbonato, colesterol total. En orina recogida durante 24 horas se midió Ox, creatinina y urea, determinando la excreción total de oxalato, cociente Ox/creatinina, aclaramiento creatinina y tasa de catabolismo proteico. Diecisiete pacientes completaron el estudio. La administración tanto de CC como de S redujeron significativamente la excreción total de Ox y el cociente Ox / creatinina con respecto a las concentraciones en fases de lavado. La reducción de oxalato en orina fue mayor tras CC ($41,2 \pm 17,4\%$) que tras S ($30,4 \pm 23,8\%$), aunque estas diferencias entre quelantes no fueron estadísticamente significativas. El resto de los cambios bioquímicos observados fueron los esperables para cada uno de estos quelantes, sin que se observaran diferencias significativas ni en la función renal ni en la tasa de catabolismo proteico. En conclusión, tanto el CC como el S reducen la excreción urinaria de Ox en pacientes con ERC. Estos cambios son probablemente el reflejo de una menor absorción intestinal de Ox. El tipo de quelante de fósforo podría influir en la cantidad de Ox acumulado a lo largo de la evolución de la ERC.

Palabras clave: **Carbonato cálcico. Insuficiencia renal crónica. Oxalato. Sevelamer.**

EITHER CALCIUM CARBONATE OR SEVELAMER DECREASES URINARY OXALATE EXCRETION IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

SUMMARY

The rate of oxalate absorbed from intestine is highly influenced by calcium intake in healthy subjects. It is unknown whether commonly used phosphate binders modify intestinal absorption and renal excretion of oxalate in chronic kidney disease (CKD) patients. This study aims to determine if calcium carbonate or sevelamer influences on urinary oxalate excretion. Twenty patients with CKD (stage 4 and 5 pre-dialysis) were included. Two treatment (1.500 mg of calcium carbonate or 2.400 mg of sevelamer), two-period (21 days each), crossover study with balanced assignment of the order of administration, and two washout periods were the main characteristics of this study design. Laboratory analyses in each phase included: serum creatinine, calcium, phosphorus, bicarbonate, total cholesterol, and 24 h urinary excretion of oxalate, creatinine, and urea. Creatinine clearance, protein catabolic rate (PNNA), total urinary oxalate excretion, and urinary oxalate / creatinine ratio were determined. Seventeen patients completed both treatment sequences. Total urinary oxalate excretion and urinary oxalate / creatinine ratios decreased significantly with respect to washout periods either after sevelamer or calcium carbonate treatment. The decrease in urinary oxalate excretion was greater after calcium carbonate ($41.2 \pm 17.4\%$) than after sevelamer treatment ($30.4 \pm 23.8\%$). There were not significant changes in renal function or PNNA values throughout the study periods. In conclusion, either calcium carbonate or sevelamer significantly reduces urinary oxalate excretion in CKD patients. Further studies will be needed to ascertain whether the type of phosphate binder influences on the accumulation of oxalate in CKD patients.

Key words: **Calcium carbonate. Chronic renal failure. Oxalate.**

INTRODUCCIÓN

El oxalato se excreta normalmente por vía renal¹. Las concentraciones séricas de oxalato aumentan en la insuficiencia renal crónica (IRC), y se encuentran por encima de los valores normales en la mayoría de los pacientes con IRC avanzada²⁻⁴.

En la IRC no secundaria a hiperoxaluria primaria, la tasa de generación de oxalato es pequeña, pero debido a la ausencia de excreción por vías alternativas al riñón, se produce una acumulación crónica de esta sustancia que puede causar sobrecarga y depósito en los tejidos^{5,6}. Esta acumulación de oxalato podría causar algunos efectos adversos en los pacientes con IRC⁶⁻¹⁵.

Una de las fuentes principales de oxalato en pacientes sin hiperoxaluria primaria procede de su absorción intestinal⁴. La tasa de oxalato absorbido por el intestino está altamente influida por la ingesta de calcio^{16,17}. Las sales de calcio se han usado durante décadas como quelantes del fósforo en pacientes con IRC, y su influencia potencial sobre la absorción intestinal de oxalato nunca ha sido estudiada.

El clorhidrato de sevelamer es un nuevo quelante de fósforo de creciente uso que no contiene ni aluminio ni calcio¹⁸. Además de sus efectos quelantes de fósforo, esta resina de intercambio también «secuestra» ácidos biliares, acción que ha sido relacionada con su efecto favorable sobre el perfil lipídico¹⁹. Sin embargo, se desconoce si tiene capacidad para modificar la absorción intestinal de oxalato.

Las principales cuestiones que se intentan analizar con el presente estudio son: ¿Influyen los quelantes del fósforo en la excreción urinaria de oxalato en pacientes con IRC? ¿Existe alguna diferencia en la excreción urinaria de oxalato según se administre carbonato cálcico o sevelamer?

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 20 pacientes (12 hombres) con insuficiencia renal avanzada (estadios 4 ó 5 prediálisis). La edad media fue 54 ± 17 años. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, seguimiento en las consultas prediálisis superior a 6

meses, mantener una situación clínica estable, no tener historia previa de litiasis o enfermedades gastrointestinales, ser cumplidor de los tratamientos prescritos, y dar el consentimiento para participar en el estudio tras detallada información sobre el mismo.

La etiología de la insuficiencia renal fue: no filiada (6 pacientes), glomerulonefritis crónica (8 pacientes), nefritis intersticial crónica (5 pacientes), y nefropatía isquémica (1 paciente).

La mayoría de los pacientes estaban siendo tratados con inhibidores enzima conversión angiotensina, estatinas, y quelantes del fósforo. En el momento del estudio, ningún paciente estaba en tratamiento con vitamina D, B ó C. Con la excepción de las modificaciones en los quelantes del fósforo, no se realizó ningún otro cambio en el tratamiento de estos pacientes durante los diversos periodos del estudio.

DISEÑO Y PARÁMETROS DEL ESTUDIO

Las principales características del diseño de este estudio fueron: estudio cruzado con dos periodos y dos tratamientos, asignación balanceada del orden de administración de cada tratamiento, y dos periodos de lavado (fig. 1).

Se solicitó a los pacientes que suspendieran el tratamiento con los quelantes de fósforo durante un periodo de 15 días (fase L1). Tras este periodo se realizaron los siguientes análisis de laboratorio en plasma: urea, creatinina, úrico, colesterol total, calcio corregido a albumina, fósforo (Hitachi 747-200, Roche Diagnostics, Alemania), bicarbonato en sangre venosa (IL-1306 gas analyzer, Instrumental Laboratory, Milán, Italia) y PTH (IRMA, Nicholls Institute, USA). El aclaramiento de creatinina fue calculado mediante la recolección de la orina de 24 h y los resultados fueron corregidos a una superficie estándar de 1,73 m². Utilizando la recolección de orina, también se determinaron la excreción total y la tasa de generación de urea, con

las que se calculó la tasa de catabolismo proteico según las fórmulas combinadas de Cottini y cols. y Maronni y cols., según la descripción de Bergström y cols.²⁰ La concentración de oxalato se midió en una muestra de la orina recogida en 24 h con el método enzimático UV (Boehringer Mannheim R-Biopharm, Alemania). Los resultados se expresan como excreción urinaria total de oxalato (mg/24 h), o como la relación entre oxalato urinario excretado (mg) por cada g de excreción urinaria de creatinina.

Mediante una asignación balanceada, la mitad de los pacientes iniciaron tratamiento con 1.500 mg al día de carbonato calcio (3 comprimidos de 500 mg) y la otra mitad con 2.400 mg de sevelamer (3 comprimidos de 800 mg). Estas dosis corresponden al tratamiento quelante de inicio que usualmente se prescribe a los pacientes prediálisis en nuestra unidad. Tras 21 días en cada uno de los tratamientos (fase Ca1 o Sev1), se repitieron los mismos análisis de laboratorio, con la excepción de la PTH. Posteriormente se suspendieron los quelantes de fósforo durante otro periodo de 15 días y los análisis de laboratorio se volvieron a repetir (fase L2). Finalmente el carbonato cálcico o sevelamer fueron prescritos al contrario que la prescripción inicial (fase Ca2 o Sev2), y los análisis se repitieron tras 21 días.

Se pidió a los pacientes que moderaran la ingesta de alimentos ricos en oxalato durante el periodo de estudio. Para compensar los conocidos efectos del sevelamer sobre el equilibrio ácido-base, se prescribió bicarbonato sódico a la dosis de 1,5 g al día durante el tiempo que los pacientes estuvieran en tratamiento con este quelante.

El cumplimiento del tratamiento fue controlado en cada periodo del estudio mediante entrevista personal y observando los cambios bioquímicos esperables por el uso regular de cada uno de estos medicamentos (colesterol, bicarbonato, calcio, etc.).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra de estudio se estimó asumiendo una excreción media de oxalato urinario de 35 ± 10 mg (valores observados en muestras piloto). Con un error tipo I de 0,05, un error tipo II del 5%, y una pérdida esperable de pacientes del 20%, el número a incluir para detectar una diferencia del 25-30% de la excreción urinaria de oxalato como significativa fue de 20.

Las comparaciones aparejadas de las medias de los parámetros estudiados antes y después de los tratamientos quelantes fueron analizadas mediante el test de Student.

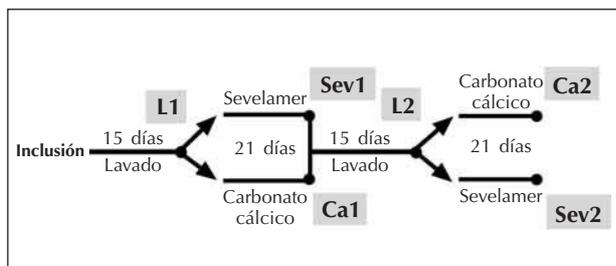


Fig. 1.—Esquema del diseño del estudio. L1 y L2 (periodo lavado), S (tratamiento con sevelamer), Ca (tratamiento con carbonato cálcico).

Aunque este estudio fue diseñado para evitar el efecto residual de los tratamientos previos («carry-over») mediante la inclusión de dos periodos de lavado, así como el potencial efecto de confusión por el orden de administración, la progresión de la insuficiencia renal crónica a lo largo del periodo de estudio podría interferir en los resultados. Para analizar esta interferencia potencial, se realizaron comparaciones de las principales variables del estudio en cada periodo del estudio.

Las diferencias de los valores de las variables de estudio entre el periodo de lavado y tras el tratamiento con el quelante de fósforo también fueron expresadas como porcentajes. Las comparaciones aparejadas de estos cambios porcentuales fueron analizadas con el test de Student o el test de Wilcoxon.

Las variables analizadas se presentan como media y desviación estándar, considerándose una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Diecisiete pacientes completaron las dos secuencias de tratamiento con quelantes. Tres pacientes abandonaron el estudio por los siguientes motivos: uno de forma voluntaria, otro por intolerancia al sevelamer (diarrea), y otro por una hospitalización prolongada debida a una insuficiencia cardíaca.

En la tabla I se muestran los parámetros de estudio tras cada periodo de lavado y tratamiento. No se observaron cambios significativos en la función renal o en la tasa de catabolismo proteico a lo largo de los periodos de estudio. Se observaron los cambios esperables en las concentraciones séricas de fósforo, calcio, bicarbonato y colesterol total atribuibles al tratamiento con sevelamer y carbonato

cálcico. La concentración de ácido úrico sólo descendió significativamente después del tratamiento con sevelamer.

La excreción urinaria de oxalato, así como la relación oxalato / creatinina urinaria disminuyeron de forma significativa tanto con el tratamiento con sevelamer como con carbonato cálcico. Solamente tres pacientes mostraron una excreción urinaria total de oxalato superior a 45 mg/24 h en los periodos de lavado, pero ninguno de los pacientes sobrepasó esta cantidad después de ser tratados con los quelantes de fósforo.

En la figura 2 se muestran las excreciones medias de oxalato y las relaciones oxalato / creatinina en cada rama y en cada periodo del estudio.

Los cambios porcentuales de los principales parámetros de estudio con respecto a los valores del periodo lavado se muestran en la figura 3. El descenso de la excreción urinaria de oxalato fue de un $41,2 \pm 17,4\%$ después del tratamiento con carbonato cálcico, y del $30,4 \pm 23,8\%$ tras sevelamer. Esta diferencia entre quelantes no fue significativa.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que tanto el carbonato cálcico como el sevelamer disminuyen la excreción urinaria de oxalato en pacientes con insuficiencia renal crónica. Aunque en este estudio no se midió la concentración de oxalato sérico o la excreción fecal de oxalato, es razonable asumir que la disminución de la excreción urinaria de oxalato se debió a una menor absorción intestinal de esta sustancia.

La acumulación de oxalato es un hallazgo muy frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica²⁻⁶. Los niveles de oxalato sérico se correlacio-

Tabla I. Parámetros estudiados tras cada período de lavado y tratamiento

	Lavado	Sevelamer	Lavado	Carbonato Cálcico
Creatinina sérica, mg/dl	4,48 ± 0,99	4,47 ± 1,03	4,59 ± 1,10	4,74 ± 1,10
Aclaración creatinina, ml/min/1,73 m ²	17,36 ± 4,31	17,79 ± 3,01	16,99 ± 3,61	17,28 ± 3,43
Tasa catabolismo proteico, g/kg/day	1,02 ± 0,22	0,95 ± 0,21	0,97 ± 0,23	0,98 ± 0,25
Úrico sérico, mg/dl	6,73 ± 1,69	6,29 ± 1,73 ^a	6,66 ± 1,43	6,51 ± 1,76
Calcio sérico, mg/dl	9,37 ± 0,64	9,43 ± 0,61	9,08 ± 0,46	9,61 ± 0,58 ^b
Fósforo sérico, mg/dl	4,84 ± 0,96	4,48 ± 0,79 ^c	5,12 ± 1,07	4,51 ± 0,63 ^d
Bicarbonato sérico, mmol/l	21,53 ± 1,99	21,15 ± 1,94	21,50 ± 1,94	23,25 ± 2,19 ^b
Colesterol sérico, mg/dl	197 ± 45	154 ± 31 ^b	180 ± 41	182 ± 41
Excreción urinaria Oxalato, mg/24 h	33,2 ± 12,2	21,8 ± 8,6 ^b	34,8 ± 11,2	21,4 ± 10,9 ^b
Oxalato / creatinina en orina, mg/g	28,5 ± 9,2	18,9 ± 6,5 ^b	30,2 ± 7,6	16,7 ± 5,8 ^b

Test de Student. Sevelamer y carbonato cálcico frente sus respectivos periodos de lavado.
^ap = 0,02, ^bp < 0,0001, ^cp = 0,06, ^dp = 0,003.

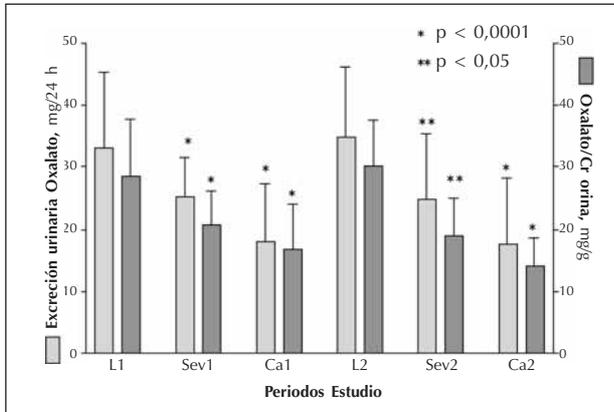


Fig. 2.—Excreción urinaria de oxalato y relación oxalato / creatinina urinaria en cada fase del estudio y con cada uno de los tratamientos. * $p < 0,001$ con respecto periodo lavado; ** $p < 0,05$.

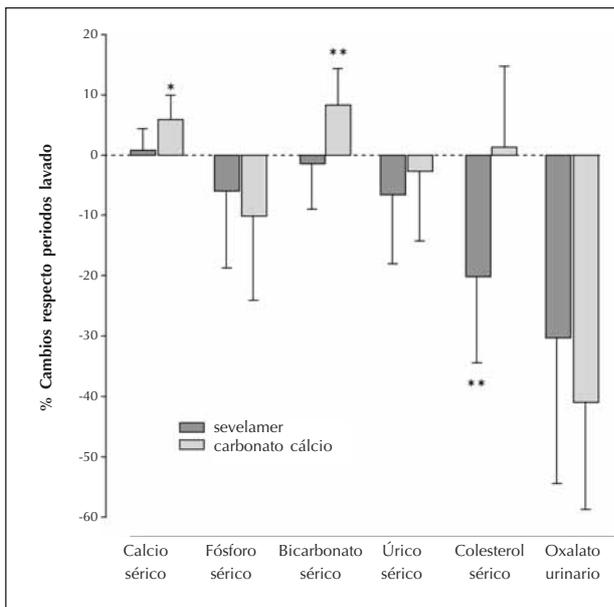


Fig. 3.—Cambios porcentuales con respecto a los valores de los periodos lavado de los principales parámetros de estudio. * $p < 0,005$ sevelamer vs carbonato cálcico; ** $p < 0,0001$ sevelamer vs carbonato cálcico.

nan fuertemente con los de creatinina sérica^{2,3}, y en pacientes con insuficiencia renal terminal, las concentraciones de oxalato sérico superan a veces los niveles críticos por encima de los cuales esta sustancia precipita y se deposita en tejidos^{2,5-7}. Aunque el depósito extra-renal de oxalato es un hallazgo infrecuente en las autopsias de pacientes con

IRC sin hiperoxaluria primaria⁷, la acumulación crónica de oxalato ha sido involucrada en la disfunción endotelial⁸, reabsorción ósea^{9,10}, calcificaciones vasculares¹¹, litiasis¹, artritis¹², daño en las células del túbulo proximal¹³, y depósitos en el riñón trasplantado con un impacto negativo en su supervivencia^{14,15}.

En sujetos sanos, una dieta rica en calcio reduce la absorción intestinal de oxalato, y así su excreción urinaria¹⁷. Durante las últimas dos décadas, las sales de calcio han sido utilizadas como quelantes de fósforo de uso preferente en los pacientes con IRC. Sin embargo, no conocemos ningún estudio que haya analizado el papel potencial de las sales de calcio en la absorción o acumulación de oxalato en los pacientes con IRC.

La sustitución total o parcial de las sales de calcio por los nuevos quelantes sin calcio ni aluminio es una práctica cada vez más frecuente en la IRC. Un hipotético efecto secundario de esta reducción de la ingesta de calcio podría ser el incremento de la absorción intestinal de oxalato, posibilidad que no ha sido estudiada hasta el momento.

Los resultados del presente estudio confirman el esperado papel del calcio en la reducción urinaria de oxalato (> 40%), y aportan como novedad la capacidad que mostró el sevelamer para reducir también la excreción de oxalato urinario.

En el presente estudio no se determinó el mecanismo por el que el sevelamer redujo la excreción urinaria de oxalato. El sevelamer es un hidrogel catiónico que tiene la capacidad de quelar fósforo en el intestino¹⁸. Además, este medicamento comparte algunas características de los quelantes de sales biliares (colestiramina o colestipol)¹⁹. Las sales biliares incrementan la absorción de oxalato en el intestino grueso^{21,22}. La colestiramina no modifica directamente la absorción de oxalato, sin embargo es capaz de reducir su absorción intestinal actuando indirectamente a través de la quelación de las sales biliares²². Son necesarios más estudios para determinar si la reducción de la excreción urinaria de oxalato que mostró el sevelamer se debe a propiedades intrínsecas de quelación de esta sustancia en el intestino o a un mecanismo indirecto similar al que se observa con otros quelantes de sales biliares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams HE, Wandzilak TR: Oxalate synthesis, transport and the hyperoxaluric syndromes. *J Urol* 141: 742-749, 1989.
2. Boer P, Van Leersum L, Hene RJ, Mees EJ: Plasma oxalate concentration in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 4: 118-122, 1984.

3. Ahmad S, Hatch M: Hyperoxalemia in renal failure and the role of hemoperfusion and hemodialysis in primary oxalosis. *Nephron* 41: 235-240, 1985.
4. Yamauchi A, Fujii M, Shirai D y cols.: Plasma concentration and peritoneal clearance of oxalate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 25: 181-185, 1986.
5. Worcester EM, Nakagawa Y, Bushinsky DA, Coe FL: Evidence that serum calcium oxalate supersaturation is a consequence of oxalate retention in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 77: 1888-1896, 1986.
6. Salyer WR, Keren D: Oxalosis as a complication of chronic renal failure. *Kidney Int* 4: 61-66, 1973.
7. Tomson CR, Channon SM, Parkinson IS y cols.: Plasma oxalate concentration and secondary oxalosis in patients with chronic renal failure. *J Clin Pathol* 41: 1107-1113, 1988.
8. Recht PA, Tepedino GJ, Siecke NW y cols.: Oxalic acid alters intracellular calcium in endothelial cells. *Atherosclerosis* 173: 321-328, 2004.
9. Brady HR, Fay WP, Meema HE, Rabinovich S, Rapoport A, Oreopoulos DG: Oxalate bone disease —an emerging form of renal osteodystrophy. *Int J Artif Organs* 12: 715-719, 1989.
10. Marangella M, Vitale C, Petrarulo M y cols.: Bony content of oxalate in patients with primary hyperoxaluria or oxalosis-unrelated renal failure. *Kidney Int* 48: 182-187, 1995.
11. Tomson CR, Channon SM, Ward MK, Laker MF: Plasma oxalate concentration, oxalate clearance and cardiac function in patients receiving haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 4: 792-799, 1989.
12. Hoffman GS, Schumacher HR, Paul H y cols.: Calcium oxalate microcrystalline-associated arthritis in end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 97: 36-42, 1982.
13. Han HJ, Lim MJ, Lee YJ: Oxalate inhibits renal proximal tubule cell proliferation via oxidative stress, p38 MAPK/JNK, and cPLA2 signaling pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 287: C1058-C1066, 2004.
14. Truong LD, Yakupoglu U, Feig D y cols.: Calcium oxalate deposition in renal allografts: morphologic spectrum and clinical implications. *Am J Transplant* 4: 1338-1344, 2004.
15. Pinheiro HS, Camara NO, Osaki KS, De Moura LA, Pacheco-Silva A: Early presence of calcium oxalate deposition in kidney graft biopsies is associated with poor long-term graft survival. *Am J Transplant* 5: 323-329, 2005.
16. Sharma V, Schwille PO: Effect of calcium on oxalate uptake and transport by the rat intestine. *Scand J Clin Lab Invest* 52: 339-346, 1992.
17. Hess B, Jost C, Zipperle L, Takkinen R, Jaeger P: High-calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crystallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2241-2247, 1998.
18. Cizman B: Hyperphosphataemia and treatment with sevelamer in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Supl. 5): 47-49, 2003.
19. Braunlin W, Zhorov E, Guo A y cols.: Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int* 62: 611-619, 2002.
20. Bergström J, Fürst P, Alvestrand A, Lindholm B: Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 44: 1048-1057, 1993.
21. Dobbins JW, Binder HJ: Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology* 70: 1096-1100, 1976.
22. Caspary WF: Intestinal oxalate absorption. I. Absorption *in vitro*. *Res Exp Med* 171: 13-24, 1977.