

Captore de fósforo. ¿El precio determina la elección?: Sí

Ángel LM de Francisco

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Nefrología 2012;32(2):235-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11318

Me invita la Sociedad Española de Nefrología a participar en una controversia respecto a los captore de fósforo defendiendo que, en la prescripción de un captore de fósforo, el precio sí determina la elección, frente a la Dra. Elvira Fernández, cuya posición es la opuesta. Ante todo, he de manifestar que me encuentro relativamente cómodo, ya que tengo la firme convicción de lo importante que resulta el precio a la hora de prescribir un captore de fósforo.

Lo primero que hemos de considerar es la actual situación de la economía europea y, especialmente, española. La sostenibilidad del sistema sanitario español está en riesgo. Vivimos tiempos delicados en los que tendremos que decidir cómo será nuestro futuro, pues está claro que muchas cosas ya no volverán a ser como antes. Ingresamos menos de lo que gastamos, y tanto los mercados como las instituciones internacionales se muestran remisos a financiar nuestros déficits crónicos. Por tanto, tocan recortes, y el sistema sanitario al completo se resiente¹. Es evidente que los nefrólogos, que somos quienes fundamentalmente prescribimos estos compuestos para controlar la hiperfosforemia, no sólo ejercemos de médicos, sino también de gestores clínicos, y que nuestras decisiones pueden desequilibrar las prestaciones sanitarias que el sistema ofrece a la sociedad. De ahí la importancia de este debate.

¿ES NECESARIO CONTROLAR EL FÓSFORO?

Block et al.² estudiaron 40.538 pacientes en hemodiálisis y encontraron una asociación entre las cifras de fósforo superiores a 5 mg/dl y el aumento en el riesgo relativo de muerte. Estos hallazgos fueron igualmente corroborados en una base

de datos europea (ARO) que examinaba 7970 pacientes en hemodiálisis pertenecientes a 172 Unidades de Diálisis de 11 países europeos³. Por lo tanto, está claro que el fósforo elevado se asocia con mortalidad. Hemos de considerar, no obstante, que no existe ningún estudio que demuestre que la reducción del fósforo en pacientes en diálisis se asocia a una disminución en el riesgo relativo de muerte. En este momento, una de las más importantes recomendaciones de todas las guías clínicas es que debemos mantener los niveles de fósforo por debajo de 5 mg/dl.

¿PUEDE CONTROLARSE EL FÓSFORO SIN COSTO ADICIONAL?

Las posibilidades de controlar el fósforo con dietas son ciertamente muy pequeñas en pacientes en diálisis, salvo que la ingesta de productos con alto contenido en fósforo, como los lácteos, sea exagerada. Una prolongación de la duración de la diálisis se ha seguido de un excelente control de la fosforemia, y en aquellas diálisis nocturnas de larga duración se ha observado control del fósforo sérico con reducción prácticamente total de captore⁴. Es evidente que la mayor parte de nuestra población no puede acceder a esta técnica; por consiguiente, debemos utilizar quelantes o captore del fósforo para impedir su absorción.

El captore ideal de fósforo debe reunir una serie de condiciones: ser eficaz, mínima absorción, mínimos efectos secundarios, reducir el número de pastillas y bajo costo. Ninguno de los captore actuales reúne todas estas condiciones. En la tabla 1 pueden observarse los diferentes tipos de captore de fósforo de los que disponemos en la actualidad.

¿HAY DIFERENCIAS DE EFICACIA ENTRE LOS QUELANTES?

Todos los estudios demuestran que todos los captore de fósforo, en dosis adecuadas, reducen el fósforo sérico y, por consiguiente, su potencia es comparable. Si observamos los es-

Correspondencia: Ángel LM de Francisco

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

angelmartindefrancisco@gmail.com

Tabla 1. Captadores de fósforo de uso en el momento actual

1) Quelantes cálcicos

Carbonato cálcico
 Acetato cálcico (Royen®)
 Carbonato de magnesio + acetato cálcico (Osvaren®)

2) Quelantes metálicos

Aluminio
 Lantano (Fosrenol®)

3) Quelantes no cálcicos y no metálicos

Sevelamer: clorhidrato (Renagel®)
 Carbonato (Renvela®)

tudios comparativos que incluyen componentes cálcicos, lantano, sevelamer y carbonato de magnesio con acetato cálcico, observaremos que la reducción media a las cuatro semanas está en alrededor de 2 mg/dl en todos los estudios, sin que se encuentren diferencias entre ellos cuando el paciente sigue correctamente el tratamiento⁵⁻⁸.

¿HAY VENTAJAS DE UNOS SOBRE OTROS EN CUANTO A MORBIMORTALIDAD?

En cuanto a morbilidad, solamente hay un estudio (DCOR)⁹ con la potencia suficiente para poder estudiar este aspecto, y en él se comparan pacientes que reciben sevelamer con pacientes que reciben captadores cálcicos. Este estudio incluye 2103 pacientes que se encontraban en diálisis y que fueron asignados a recibir un tratamiento bien con sevelamer CIH o bien con calcio (70% acetato cálcico y 30% carbonato de calcio). El análisis primario reveló que no había ninguna diferencia significativa en la mortalidad entre los dos grupos, si bien en el análisis secundario se encontraron algunas diferencias en pacientes mayores de 65 años que recibían sevelamer.

La mayoría de los estudios aleatorizados presentan limitaciones metodológicas importantes: faltan datos, no son doble ciego y hay una pérdida de seguimiento que incluso excede el 50% en los más importantes. Asimismo, también la mayoría de ellos no tienen un brazo de control. No obstante, hay que considerar que, en los pocos ensayos controlados con placebo que han sido descritos hasta el momento, se ha observado que, con cualquiera de los quelantes que los pacientes reciban, existe una reducción en los niveles de fósforo sérico, como hemos comentado previamente.

En una reciente colaboración Cochrane¹⁰ que incluye 60 estudios con 7631 participantes, se concluye que el sevelamer y el carbonato de lantano no son superiores a las sales de cal-

cio para el control de los niveles de fósforo en pacientes en diálisis y que no se conoce su impacto en la morbilidad. Sin embargo, también se observa que la ventaja de estos productos sin calcio es una reducción en el porcentaje de hipercalemia. En este sentido, hay que reconocer que los estudios realizados con componentes cálcicos han cambiado en los últimos años. Desde los estudios iniciales¹¹⁻¹² con una ingesta de calcio elemental de 2-3,5 g/día, se ha producido una disminución de forma muy significativa de la ingesta diaria de calcio elemental que proviene de los quelantes cálcicos. En nuestro estudio prospectivo aleatorizado, en el que se comparaba carbonato de magnesio más acetato cálcico con sevelamer CIH, la máxima cantidad de calcio ingerida no superaba los 750 mg de calcio elemental al día⁸. No hubo elevación del calcio iónico ni diferencias en los episodios de hipercalemia. Recordemos que las K/DOQUI¹³ aconsejan una ingesta de calcio elemental proveniente de los quelantes cálcicos no superior a 1500 mg/día.

¿SON LOS QUELANTES CÁLCICOS RESPONSABLES DE LA CALCIFICACIÓN VASCULAR?

Kalpajian et al.¹⁴ analizaron los estudios realizados entre los años 2002 y 2005 en pacientes en hemodiálisis y observaron que la mayoría de los pacientes (entre el 53 y el 92%) exhibían una detectable calcificación de la arteria coronaria. Es evidente que este alto porcentaje de calcificación no necesariamente está ligado a la ingesta de quelantes cálcicos, sino que en la calcificación vascular, si bien es cierto que la elevación de calcio y fósforo sérico se correlacionan altamente con ella, hay otra serie de factores muy importantes, como: 1) pérdida de inhibidores de la calcificación; 2) inducción de formación de hueso por una alterada diferenciación de las fibras del músculo liso; 3) formación de complejos circulantes, que son núcleos de calcificación derivados de un hueso en continua remodelación; 4) muerte celular que produce liberación de cuerpos apoptóticos o detritus necróticos que pueden nuclear la apatita en sitios de lesión¹⁵.

Pero no solamente los factores anteriores pueden ser responsables de la calcificación vascular, sino también la edad, el tiempo en diálisis, la raza, la existencia de diabetes mellitus o factores más modificables, como los niveles altos de vitamina D, la dislipidemia, la hipertensión, el consumo de alcohol y de tabaco, etc. Por tanto, el problema de la calcificación vascular asociado a la ingesta de productos cálcicos quelantes del fósforo, que últimamente aportan una cantidad muy escasa de calcio elemental, y los paradigmas anticalcémicos promocionados por la industria de los captadores no cálcicos han de ser revisados en el escenario de la medicina basada en la evidencia. Como ejemplo de la implicación de factores distintos a la ingesta de calcio tenemos el estudio CARE 2. En él se compara sevelamer con acetato cálcico más atorvastatina, manteniendo los niveles de lipoproteínas de baja densidad por debajo de 70 mg/dl en ambos grupos. No se observó

ninguna diferencia en este estudio aleatorizado de 203 pacientes en hemodiálisis en cuanto a la prevención de las calcificaciones coronarias arteriales apuntando el efecto importante de la hiperlipidemia en la génesis de la calcificación⁶.

EL GRAN OLVIDO: CALCIFICACIÓN VASCULAR DURANTE LA HEMODIÁLISIS

En estudios realizados *in vitro* con aortas de rata¹⁶, se ha observado que, en un medio de fósforo alto, la elevación del calcio induce calcificación vascular, y también se acentúa cuando el medio se alcaliniza. ¿Recuerda usted en qué momento el paciente en diálisis está incrementando su calcio iónico, alcalinizando su sangre y con elevación del fósforo sérico? Observe la tabla 2, que recoge los resultados de 12 pacientes en nuestra Unidad de Hemodiálisis en Santander dializados contra un baño de calcio de 1,25 mmol/l y bicarbonato de 35 mmol/l. Basalmente, antes de iniciar la diálisis, la media de calcio iónico es de 1,01, con un pH de 7,36 y un fósforo de 5,8. A medida que va transcurriendo la diálisis, va ascendiendo el calcio iónico hasta alcanzar al final de ésta 1,29 mmol/l; el pH pasa de 7,36 a 7,58, mientras que el fósforo, que se inició en 5,8 mg/dl, desciende a lo largo de la sesión. Pero durante la primera mitad de la sesión de hemodiálisis, hasta que el fósforo desciende, el paciente está reproduciendo exactamente lo que en los estudios *in vitro* antes comentados produce una calcificación vascular, de manera que deberíamos atender algo mejor a estos cambios minerales durante la diálisis antes de responsabilizar a los actuales quelantes cálcicos de la calcificación vascular de nuestros pacientes.

CALCIFICACIÓN VASCULAR Y MAGNESIO

Existe una evidencia clínica de que aquellos pacientes en diálisis con el magnesio más elevado, en comparación con los que lo tienen menos elevado, presentan una disminución de las calcificaciones vasculares, del grosor de la íntima-media, de la calcificación mitral y de la progresión de la calcificación arterial¹⁷. Ishimura¹⁸, durante el estudio de 390 pacientes no diabéticos en hemodiálisis, con métodos radiológicos limitados, encontró que el magnesio sérico fue significativamente inferior en aquellos que presentaban calcificación vascular respecto a los que no la presentaban.

Trabajos recientes aún no publicados de Rodríguez et al., realizados en Córdoba y presentados en la reunión de la ERA-EDTA en Praga en junio de 2011¹⁹, demuestran el efecto protector del magnesio en la calcificación vascular utilizando anillos aórticos. Las conclusiones de los estudios de esta unidad de investigación demuestran que el magnesio no solamente disminuye la calcificación vascular, sino que también favorece su regresión. En el futuro veremos la importancia de este captor de fósforo asociado a acetato cálcico y sus efectos sobre la calcificación vascular, que, por lo que apuntan estos estudios y las observaciones clínicas antes mencionadas, son realmente prometedores.

¿HAY DIFERENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS ENTRE LOS CAPTORES DE FÓSFORO?

No parecen observarse diferencias entre los diferentes compuestos, si bien el sevelamer induce mayor cantidad de problemas gastrointestinales. La incidencia de hipercalcemia es del 13% con sevelamer, del 6% con lantano, del 10% en aquellos que reciben carbonato cálcico y acetato cálcico y del 8% en aquellos que reciben acetato cálcico con carbonato de magnesio^{8,20,21}.

¿HAY DIFERENCIA DE PRECIOS ENTRE LOS CAPTORES DE FÓSFORO?

Considerando el máximo número de pastillas que puede recibir un paciente cada día, los costes de tratar con hidróxido de aluminio (reservado exclusivamente para rescate de pacientes con hiperfosfatemia no controlada durante un período limitado de tiempo) son de 51 € al año. El resto de los costos serían: carbonato de calcio, 61 €/año; acetato cálcico, 219 €/año; acetato cálcico y carbonato de magnesio, 411 €/año, carbonato de lantano, 2178 €/año, y sevelamer, 2512 €/año.

Supongamos que, de 25.000 pacientes en hemodiálisis en España, 20.000 necesitaran quelantes del fósforo, y que todos ellos fueran tratados exclusivamente con uno de estos fármacos. Se trata, por supuesto, de una situación virtual, absolutamente inexistente, pero aun así observe en la tabla 3 cuál sería el costo anual exacto en euros para tratar a estos pacientes. Insisto en que es una situación del todo virtual, pero re-

Tabla 2. Valor medio en 12 pacientes en nuestra Unidad de Hemodiálisis dializados contra un baño de calcio de 1,25 mmol/l y bicarbonato de 35 mmol/l

	Basal	15 min	30 min	60 min	240 min
Calcio iónico	1,01	1,05	1,10	1,16	1,22
Bicarbonato	22	24	25	26	29
pH	7,36	7,38	7,40	7,45	7,58
Fósforo	5,8	5,4	5,2	3,4	3,0

Tabla 3. Costo anual de tratamiento de 20.000 pacientes en hemodiálisis considerando, de una forma virtual, que todos recibieran un único tratamiento

Hidróxido de aluminio	1.020.000 €
Carbonato cálcico	1.220.000 €
Acetato cálcico	4.380.000 €
Carbonato de magnesio y acetato cálcico	8.220.000 €
Lantano	43.560.000 €
Sevelamer	50.240.000 €

fleja adecuadamente la importancia del componente económico en la decisión del nefrólogo.

¿SEVELAMER Y LANTANO DEBEN RECOMENDARSE COMO TERAPIA INICIAL?

La reciente revisión Cockhrane¹⁰ y el artículo de Tonelli en *New England Journal of Medicine*²⁰ consideran que los agentes cálcicos deben ser los elegidos en primera instancia, debido a que son los más baratos, los mejor tolerados y no inferiores a sevelamer y lantano. Por consiguiente, en ausencia de un beneficio clínico probado, el sevelamer y el lantano no pueden recomendarse como terapia inicial.

RECOMENDACIONES

Considerando todo lo anterior y ante un paciente con hiperfosforemia, toda vez que se revisa la dieta y la eficacia dialítica, la actitud que aconsejamos es la siguiente:

- 1) Primera elección: acetato cálcico más carbonato de magnesio (siempre que el magnesio sea inferior a 3,5 mg/dl) o acetato cálcico.
- 2) Sevelamer o lantano sólo en las siguientes circunstancias:
 - Paratohormona inferior a 120 pg/ml.
 - Calcio mayor de 10,2 mg/dl.
 - Asociado a productos cálcicos por ausencia de control del fósforo.

CONCLUSIONES

1. Se impone un ejercicio de reflexión de coste-efectividad sobre las prescripciones para proteger el Sistema Nacional de Salud.
2. No hay diferencia entre los captadores de fósforo en cuanto a potencia, efectos secundarios ni morbimortalidad, pero sí en cuanto al coste.
3. Se ha reducido enormemente el aporte de calcio (por debajo de los límites superiores aconsejados por las guías) de los factores cálcicos más modernos.

4. A falta de estudios más precisos y amplios, los datos conocidos hasta el momento apuntan a que el magnesio previene y reduce la calcificación vascular.
5. No se ha estudiado adecuadamente el problema de la calcificación vascular inducida durante las primeras horas de diálisis.

Es decir, **el precio de los captadores de fósforo sí determina la elección.**

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe Kearney: La sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud: ¿Ha dejado la sanidad de ser una prioridad social? Available at: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/notaprensa/farma_110701.pdf
2. 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;31:607-17.
3. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, et al.; ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1948-55.
4. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998;53(5):1399-404.
5. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
6. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, et al.; CARE-2 Investigators. 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.
7. Hutchison AJ, Speake M, Al-Baaj F. Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1902-6.
8. de Francisco AL, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3707-17.

9. 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;72:1130-7.
10. 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. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Feb 16;(2):CD006023.
11. Shaheen FA, Akeel NM, Badawi LS, Souqiyeh MZ. Efficacy and safety of sevelamer. Comparison with calcium carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Saudi Med J* 2004;25(6):785-91.
12. Sadek T, Mazouz H, Bahloul H, Oprisiu R, El Esper N, El Esper I, et al. Sevelamer hydrochloride with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients: an open-label, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):582-8.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1.
14. Kalpakian MA, Mehrotra R. Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients. *Semin Dial* 2007;20(2):139-43.
15. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009;75(9):890-7.
16. Lomashvili K, Garg P, O'Neill WC. Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int* 2006;69(8):1464-70.
17. Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Blood Purif* 2010;29(3):280-92.
18. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T, Shioi A, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;68(4):222-7.
19. Mariano Rodríguez, comunicación personal.
20. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010;362(14):1312-24.
21. Hutchison AJ, Smith CP, Brenchley PE. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(10):578-89.