



Experiencia con sevelamer en diálisis peritoneal

A. Ortiz*, F. Ríos*, R. Melero*, A. Reyero*, R. Gazapo** y S. Casado*

*Nefrología. **Bioquímica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

Introducción: El sevelamer es un quelante del fósforo no absorbible que no aporta aluminio, calcio ni bases. La experiencia con este nuevo quelante en nuestro medio, en diálisis peritoneal y en la práctica clínica diaria es escasa. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados del tratamiento con sevelamer sobre la fosforemia y el uso de quelantes del fósforo en diálisis peritoneal.

Métodos: En los pacientes del programa de diálisis peritoneal que recibían hidróxido de aluminio o que recibían sales de calcio sin tener tendencia a la hipocalcemia, la hiperfosforemia se trató con sevelamer. Catorce pacientes completaron 12 meses de tratamiento.

Resultados: La dosis inicial de sevelamer fue de 2.280 ± 760 mg/día, repartidos en dos o tres dosis y a los 12 meses era 2.760 ± 1.160 mg/día. A los 12 meses el hidróxido de aluminio se había suspendido y la dosis de sales de calcio, la fosforemia ($5,9 \pm 0,6$ a $5,0 \pm 1,4$ mg/dL, $p = 0,049$), el producto calcio-fósforo ($59,8 \pm 5,8$ a $48,6 \pm 12,5$ mg²/dL², $p = 0,01$) y el colesterol (191 ± 29 a 167 ± 33 mg/dL, $p = 0,02$) disminuyeron. No hubo cambios significativos en los triglicéridos, CO₂ total ni la PTH. Se objetivó un aumento de la fosfatasa alcalina a los 6 meses, que se había normalizado a los 12 meses, sin cambios en la GGTy. Cinco pacientes comenzaron tratamiento con 1,25 dihidroxivitamina D.

Conclusiones: En diálisis peritoneal el sevelamer permite un adecuado control de la fosforemia, a pesar de un menor uso de sales de calcio y de aluminio, y mejora el producto calcio-fósforo.

Palabras clave: **Diálisis peritoneal. Fósforo. Sevelamer.**

EXPERIENCE WITH SEVELAMER IN PERITONEAL DIALYSIS

SUMMARY

Background: Sevelamer is a non-absorbable phosphorus chelator that is not a source of aluminium, calcium or base. The clinical experience with sevelamer in

Recibido: 31-I-2003.

En versión definitiva: 26-V-2003.

Aceptado: 26-V-2003.

Correspondencia: A. Ortiz

Unidad de Diálisis

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid

peritoneal dialysis and in daily clinical practice is scarce. The aim of this study is to evaluate the results of therapy of hyperphosphoremia with sevelamer on serum phosphorus and phosphorus chelators requirements, in a peritoneal dialysis clinical practice.

Methods: Sevelamer 400 mg was prescribed to peritoneal dialysis patients with hyperphosphoremia who were treated with aluminium hydroxide or with calcium salts in the absence of hypocalcemia. Fourteen patients completed 12 months of therapy.

Results: The initial sevelamer dose was $2,280 \pm 760$ mg/day, and was increased to $2,760 \pm 1,160$ mg/day at 12 months. At 12 months no patient was on aluminium salts and calcium salts had been significantly reduced. Phosphoremia (5.9 ± 0.6 to 5.0 ± 1.4 mg/dL, $p = 0,049$), calcium-phosphorus product (59.8 ± 5.8 to 48.6 ± 12.5 mg²/dL², $p = 0.01$) and serum cholesterol (191 ± 29 to 167 ± 33 mg/dL, $p = 0.02$) decreased at 12 months. No significant changes were observed in serum triglycerides, total CO₂ or PTH. Serum alkaline phosphatase increased at 6 months, but values returned to normal at 12 months. No changes were observed in serum γ -glutamyl-transpeptidase. Five patients were started on 1.25 (OH)₂ vitamin D therapy.

Conclusion: In peritoneal dialysis patients, sevelamer allows a satisfactory control of serum phosphorus levels and calcium-phosphorus product, while decreasing the amount of aluminium and calcium salts prescribed.

Key words: **Peritoneal dialysis. Phosphorus. Sevelamer.**

INTRODUCCIÓN

El sevelamer es una amina polimérica que no se absorbe y se comporta como quelante del fósforo y de los ácidos biliares en el tracto digestivo^{1,2}. Su principal indicación en Nefrología deriva de su acción quelante del fósforo. Además, tiene un efecto hipocolesterolemiante, ya que quela ácidos biliares e interrumpir su circulación enterohepática^{2,6}. Los conocimientos sobre su empleo en pacientes urémicos derivan de estudios controlados realizados en pacientes de hemodiálisis, fundamentalmente en Estados Unidos, y durante períodos de tiempo relativamente cortos³⁻⁸. Estos estudios han demostrado que sevelamer baja la fosforemia sin aportar calcio, aluminio o bases³⁻⁷. Sin embargo, todavía falta información sobre su empleo en diálisis peritoneal (DP) (una búsqueda medline realizada el 27-01-2003 —sevelamer peritoneal dialysis— no mostró trabajos que estudien este fármaco en DP), durante períodos de tiempo superiores a 1 año, en la práctica clínica diaria y en nuestro medio. En base a la favorable experiencia publicada con sevelamer en hemodiálisis, comenzamos a emplear este fármaco en nuestro programa de DP y recogimos de forma prospectiva la experiencia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Entre agosto de 2001 y mayo de 2002, se indicó sevelamer en 18 pacientes tratados con DP en la Unidad de Diálisis Peritoneal de la Fundación Jiménez Díaz que cumplían los siguientes criterios: hiperfosforemia en tratamiento con quelantes del fósforo y sin tendencia a la hipocalcemia. Catorce pacientes completaron 12 meses de tratamiento. Los otros 4 pacientes contemplaron al menos 6 meses. El motivo de no completar los 12 meses fue paso a hemodiálisis (2 pacientes), éxitus¹ y cierre del estudio antes de completar 12 meses en el otro paciente, que, en el momento de cierre del estudio, seguía en tratamiento con sevelamer. En la tabla I se recogen las principales características demográficas de los pacientes. El KTV_{urea} semanal era mayor de 2 en 17 pacientes. Las soluciones de DP utilizadas estaban tamponadas con lactato y tenían una concentración de calcio de 1,75 mmol/L. Siete pacientes recibían estatinas por hipercolesterolemia. Dos pacientes estaban en tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas, cuya dosis no varió durante el estudio.

Tabla I. Características demográficas de los pacientes

| | |
|---|-----------------------|
| Edad (años) | 53 ± 17 |
| Tiempo en DP (meses) | 26 ± 26 |
| Tiempo en tratamiento renal sustitutivo (meses) | 49 ± 75 |
| Sexo | 11 varones, 7 mujeres |
| Pauta de DP | 9 DPCA, 9 DPA |

DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria. DPA: diálisis peritoneal automatizada.

Métodos

Se prescribió sevelamer a una dosis inicial de entre 2 y 9 tabletas de 400 mg (Renagel®, Genzyme) en 24 h (2.280 ± 760 mg/día), según la magnitud de la hiperfosforemia previa y el requerimiento previo de quelantes del fósforo. La dosis se ajustó mensualmente en función de la fosforemia. Inicialmente trece pacientes tomaban hidróxido de aluminio y ocho tomaban carbonato o acetato cálcico. Al comenzar el sevelamer se suspendió el hidróxido de aluminio, aunque en pacientes con hiperfosforemia severa únicamente se redujo la dosis, y se redujo progresivamente la dosis de carbonato o acetato cálcico. El cumplimiento del tratamiento fue evaluado mediante anamnesis. Se recogieron de forma prospectiva los efectos adversos que los pacientes atribuían al sevelamer. Las determinaciones analíticas fueron las rutinarias en nuestro programa de DP. La bioquímica se realizó en un autoanalizador Dax72 (Bayer), mensualmente. El colesterol HDL se midió con el HDL cholesterol Flex reagent cartridge (Dade Behring) y el LDL fue calculado por la fórmula de Friedewald (colesterol total-1/5 triglicéridos-HDL colesterol).

Estadística

Como cifra basal se tomó la media de las dos analíticas mensuales previas al comienzo del tratamiento con sevelamer. Los datos se analizaron según intención para tratar y sin tener en cuenta el incumplimiento terapéutico confesado o sospechado, a los 6 y 12 meses. Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DE). Se utilizó la *t* de Student con doble cola para muestras pareadas para comparar dos grupos mediante el programa estadístico Sigmastat (Jandel, San Rafael, California, EE.UU.).

RESULTADOS

Los pacientes reportaron espontáneamente los siguientes efectos adversos: náuseas ($n = 1$) y prurito ($n = 1$). Un paciente con náuseas suspendió el tratamiento unos días y lo reinició sin recidiva de los síntomas. El paciente con prurito suspendió el sevelamer sin que desapareciera el prurito por lo que lo reinició al mes siguiente. El prurito desapareció con posterioridad de forma espontánea.

En las tablas II y III se muestran los resultados correspondientes a los 14 pacientes que terminaron 12 meses de tratamiento. El análisis de los resultados a 6 meses obtenidos en los 18 pacientes que sólo completaron 6 meses no difirió de los obtenidos a los 12 meses (no mostrado). El tratamiento con sevelamer permitió suspender el hidróxido de aluminio y disminuir significativamente la dosis de sales de calcio (tabla II). Dispusimos de determinación de albuminemia antes y a los 4 meses de tratamiento en 9 pacientes, objetivándose una tendencia a la disminución ($14,9 \pm 15,6$ vs $7,8 \pm 6,2$ µg/L, $p = 0,05$). A pesar de la disminución de la dosis de otros quelantes, las cifras de fosforemia y el producto calcio

Tabla II. Tratamiento de la osteodistrofia renal

| | Basal | 6 meses | 12 meses |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Sevelamer (mg/d) | 0 | 2.640 ± 960 | 2.760 ± 1.160 |
| Calcio (g/d) | $1,9 \pm 1,5$ (n = 13) | $0,8 \pm 0,9$ (n = 8) 0,01 | $0,4 \pm 0,8$ (n = 4) < 0,001 |
| Hidróxido de aluminio (comprimidos/d) | $2,3 \pm 2,7$ (n = 8) | $0,1 \pm 0,5$ (n = 1) 0,008 | 0 (n = 0) 0,006 |
| 1,25 (OH)2 vit D (µg/semana) | $0,1 \pm 0,27$ (n = 2) | $0,2 \pm 0,37$ (n = 4) | $0,3 \pm 0,52$ (n = 6) |

La media ± DE se refiere a los 14 pacientes que completaron 12 meses de tratamiento. El número n entre paréntesis hace referencia al número de pacientes que tomaba ese tratamiento. La significación estadística se estableció respecto al basal.

Tabla III. Bioquímica sérica

| | Basal | 6 meses | | 12 meses | |
|---|-------------|-------------|---------|-------------|-------|
| Fósforo (mg/dL) | 5,9 ± 0,6 | 4,9 ± 0,8 | 0,003 | 5,0 ± 1,4 | 0,049 |
| Calcio (mg/dL) | 10,2 ± 0,6 | 9,8 ± 0,7 | 0,05 | 9,7 ± 0,5 | 0,04 |
| Producto CaxP (mg ² /dL ²) | 59,8 ± 5,8 | 47,9 ± 9,2 | < 0,001 | 48,6 ± 12,5 | 0,01 |
| Fosfatasa alcalina (U/L) | 99 ± 39 | 127 ± 50 | 0,02 | 105 ± 35 | |
| PTH (pg/mL) | 385 ± 366 | 465 ± 473 | | 392 ± 383 | |
| Albúmina (g/dL) | 3,77 ± 0,52 | 3,66 ± 0,36 | | 3,51 ± 0,46 | |
| Colesterol (mg/dL) | 191 ± 29 | 173 ± 31 | 0,06 | 167 ± 33 | 0,02 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 134 ± 54 | 128 ± 61 | | 134 ± 48 | |
| CO ₂ (μmol/L) | 24,5 ± 2,4 | 24,6 ± 2,4 | | 24,7 ± 2,3 | |

La significación estadística se estableció respecto al basal.

por fósforo disminuyeron significativamente a los 6 y 12 meses (tabla III). Si bien no se objetivaron cambios globales en la PTH, 5 de los 18 pacientes iniciaron tratamiento con vitamina D de novo por aumento de la PTH y/o hiperparatiroidismo con aumento de fosfatasa alcalina a los 6 meses, que desaparece a los 12 meses. El control de los niveles de fosfatasa alcalina a los 12 meses es atribuible al tratamiento con vitamina D. A diferencia de datos reportados en pacientes en hemodiálisis, no se objetivaron cambios en la concentración de CO₂ total^{9,10} ni en la dosis requerida de bicarbonato sódico oral, ni siquiera en los primeros meses de tratamiento (datos no mostrados).

El colesterol bajó, sin cambios en los triglicéridos (tabla III). El HDL colesterol subió (39,3 ± 14 a 47,4 ± 14, $p = 0,005$) y el colesterol LDL tendió a bajar (120 ± 32 a 106 ± 43 ns). Los resultados sobre el colesterol deben ser interpretados teniendo en cuenta que siete pacientes recibían estatinas. En 2 de estos pacientes las estatinas se suspendieron, en otros dos se redujo la dosis a la mitad y en tres se mantuvo la misma dosis que recibían antes de comenzar el sevelamer.

Entre los parámetros que pueden afectar potencialmente a la fosforemia, se objetivó una pérdida significativa de función renal residual, a un ritmo similar al previamente reportado por nuestro grupo en pacientes en DP (aclaramiento de creatinina basal 3,8 ± 3,3, 12 meses: 2,4 ± 3,4 ml/min, $p < 0,01$)¹¹. Para compensar la pérdida de función renal, la dosis de DP, estimada como litros de dializado en 24 horas, aumentó también de forma significativa (8,9 ± 3,2 a 11,1 ± 3,5, $p = 0,02$). No variaron los niveles de hemoglobina (basal 12,5 ± 1,5 g/dL) ni la dosis de EPO (basal 54 ± 33 U/kg/semana). Asimismo no se objetivaron cambios en la actividad de factores de coagulación vitamina-K dependientes estimadas como INR de tiempo de protombina.

DISCUSIÓN

Este estudio indica que sevelamer es un quelante del fósforo eficaz en DP, que permite disminuir la fosforemia y reducir significativamente la dosis de otros quelantes del fósforo. Además, disminuyó el producto calcio-fósforo y la sobrecarga de aluminio.

El mejor control de la fosforemia no se tradujo en un menor control del hiperparatiroidismo. De hecho se observó un incremento de los valores de la fosfatasa alcalina, no asociado a otros datos de colestasis. Este incremento es sugestivo de agravamiento del hiperparatiroidismo, por lo que se comenzó tratamiento con 1,25 (OH)₂ vitamina D en 5 pacientes, con normalización de los niveles de la enzima. El estímulo del hiperparatiroidismo ha sido objetivado por otros autores en hemodiálisis⁴⁻⁶. Como estos autores, no podemos descartar que la activación del hiperparatiroidismo sea consecuencia del paso del tiempo en diálisis¹². No obstante, y en contra de observaciones tempranas¹³, el incremento de PTH también ha sido comunicado a corto plazo¹⁴. Alternativamente, la activación del hiperparatiroidismo podría ser consecuencia de un menor aporte de calcio. Además, es teóricamente posible, aunque no se ha demostrado en pacientes en diálisis, que sevelamer pudiera interferir con la absorción de vitamina D. No obstante, es prudente estar alerta, cuando el tratamiento se prolonga, al posible desarrollo de efectos adversos similares a los reportados para otros quelantes de sales biliares, como la colestiramina. La colestiramina a dosis altas y durante tiempos prolongados se ha asociado a osteomalacia y empeoramiento de la coagulación vitamina K dependiente¹⁵. Hasta ahora no se han demostrado defectos en vitaminas liposolubles como A y E en pacientes que han recibido sevelamer por un año⁶. Nosotros no objetivamos defectos en la coagulación vitamina K dependiente. Además, sevelamer es superior a las sales de calcio para prevenir el depósi-

to vascular de calcio en hemodiálisis⁸. Este dato sugiere que sevelamer no está causando déficit parcial de vitamina K que, sin afectar la coagulación, afecte la función anticalcificante de las proteínas GLA en la pared vascular¹⁶. En el presente estudio la dosis de vitamina D no aumentó de forma significativa en el conjunto de la población, pero si hubo que introducirla en algunos pacientes. Chertow y cols., observaron un incremento en las necesidades de vitamina D a largo plazo (1 año)⁶ y se ha comunicado que el sevelamer sólo baja la PTH en asociación a vitamina D¹⁷. Si se confirmase el efecto activador del hiperparatiroidismo de este fármaco, este podría tener aplicación en pacientes en DP con enfermedad ósea adinámica. Por el contrario, tendría la contrapartida de que hay que vigilar el posible agravamiento del hiperparatiroidismo.

En pacientes en DP, al igual que en hemodiálisis⁶, el sevelamer baja los niveles de colesterol y aumenta los de colesterol HDL. Este efecto fue menos marcado que en los ensayos reportados en hemodiálisis. Sin embargo, para su correcta interpretación hay que tener en cuenta que se disminuyó o suprimió la dosis de estatinas en cuatro de los siete pacientes que recibían este tratamiento al comenzar el estudio. Además la dosis de sevelamer requerida por pacientes en DP es un 40-50% de la utilizada en ensayos en pacientes en hemodiálisis^{6,8}, aunque similar a la utilizada en ensayos en los que se asoció una sal de calcio¹⁴. Esta menor dosis puede contribuir a la buena tolerancia el fármaco en DP.

En paciente en hemodiálisis se ha descrito acidosis al comenzar el tratamiento con sevelamer, que se ha achacado al menor aporte de base en forma de carbonato^{9,10}. A diferencia de hemodiálisis, no observamos cambios en la concentración de bicarbonato. El continuo aporte de base a través del peritoneo o la reducción progresiva de la dosis de sales de calcio puede justificar esta diferencia.

En resumen, sevelamer es un nuevo quelante del fósforo útil en DP, puesto que controla la fosforemia sin aportar calcio ni aluminio. Este fármaco tiene el potencial de modificar la práctica clínica diaria. Los cambios podrían implicar la desaparición del hidróxido de aluminio como quelante y una menor utilización de sales de calcio. Sin embargo, el posible agravamiento del hiperparatiroidismo hace que se deban optimizar regímenes combinados, quizá asociando sevelamer a sales de calcio y/o vitamina D. Hemos de destacar que los hallazgos del presente estudio no pueden ser extrapolados a pacientes en DP con concentraciones de calcio del dializado más bajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, Burke SK: Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet* 41: 517-23, 2002.
2. Braunlin W, Zhorov W, Guo A, Apruzzese W, Xu Q, Hook P, Smisek DL, Mandeville H, Holmes-Farley SR: bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int* 62: 611-9, 2002.
3. Wilkes BM, Reiner D, Kern M, Burke S: Simultaneous lowering of serum phosphate and LDL-cholesterol by sevelamer hydrochloride (RenaGel) in dialysis patients. *Clin Nephrol* 50: 381-6, 1998.
4. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, Steg M, Bleyer AJ, Garrett BN, Domoto DT, Wilkes BM, Wombolt DG, Slatopolsky E: A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 51: 18-26, 1999.
5. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, Rahman SN, Schoenfeld P, Teitelbaum I, Zeig S, Slatopolsky E: A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 694-701, 1999.
6. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E: Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2907-14, 1999.
7. Fournier A, Oprisiu R, Albu AT, Dungaciu M, El Esper N, Morniere P: The crossover comparative trial of calcium acetate versus sevelamer hydrochloride (Renagel) as phosphate binders in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35: 1248-50, 2000.
8. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Treat to goal working group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62: 245-52, 2002.
9. Paz Marco MP, Muray S, Betriu A, Craver L, Belart M, Fernández E: Treatment with sevelamer decreases bicarbonate levels in hemodialysis patients. *Nephron* 92: 499-500, 2002.
10. Gallieni M, Cozzolino M, Brancaccio D: Transient decrease of serum bicarbonate levels with sevelamer hydrochloride as the phosphate binder. *Kidney Int* 57: 1776-7, 2000.
11. Berlanga JR, Marrón B, Reyero A, Caramelo C, Ortiz A: Peritoneal dialysis retardation of progression of advanced renal failure. *Perit Dial Int* 22: 239-42, 2002.
12. Chertow GM, Plone M, Dillon MA, Burke SK, Slatopolsky E: Hyperparathyroidism and dialysis vintage. *Clin Nephrol* 54: 295-300, 2000.
13. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA: Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The Renagel Study Group. *Kidney Int* 55: 299-307, 1999.
14. McIntyre CW, Patel V, Taylor GS, Fluck RJ: A prospective study of combination therapy for hyperphosphataemia with calcium-containing phosphate binders and sevelamer in hypercalcaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1643-8, 2002.
15. Knodel LC, Talbert RL: Adverse effects of hypolipidaemic drugs. *Med Toxicol* 2: 10-32, 1987.
16. Stanley TB, Jin DY, Lin PJ, Stafford DW: The propeptides of the vitamin D-dependent proteins possess different affinities for the vitamin K-dependent carboxylase. *J Biol Chem* 274: 16940-4, 1999.
17. Chertow GM, Dillon MA, Amin N, Burke SK: Sevelamer with and without calcium and vitamin D: observations from a long-term open-label clinical trial. *J Ren Nutr* 10: 125-32, 2000.