



Original

Seguridad y efectividad del oxihidróxido sucroférico en pacientes españoles en diálisis: subanálisis del estudio VERIFIE

María Auxiliadora Bajo^{a,b,*}, Francisco Ríos Moreno^c, María Dolores Arenas^{d,e}, Ramón Jesús Devesa Such^{f,g}, María Jose Molina Higuera^h, Margarita Delgadoⁱ, Pablo Molina^{j,k}, Nuria García Fernández^{l,m}, Alejandro Martín Malo^{n,o}, Roser Peiró-Jordán^p, Jorge Cannata-Andia^{q,1} y Ángel Luis Martín de Francisco^{r,1}, en representación del Grupo VERIFIE español[◇]

^a Hospital Universitario La Paz, Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del HULP (IdiPAZ), Madrid, España

^b Red de Investigación Renal (REDINREN) del Instituto de Salud Carlos III, Universidad Autónoma Madrid, Madrid, España

^c Fresenius Medical Care San Luciano, Madrid, España

^d Hospital Vithas Perpetuo Socorro, Alicante, España

^e Hospital del Mar, Barcelona, España

^f FMC Valencia, Valencia, España

^g Servicio de Nefrología, Hospital Universitari y Politènic La Fe, Valencia, España

^h Centro de Hemodiálisis Nefrolinares, Linares, Jaén, España

ⁱ Hospital Quiron Salud La Coruña, La Coruña, España

^j Hospital Doctor Peset, Valencia, FISABIO, Valencia, España

^k Departamento de Medicina de la Universitat de València, Valencia, España

^l Departamento de Nefrología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^m Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

ⁿ Hospital Universitario Reina Sofía, IMBIC, REDinREN, Córdoba, España

^o Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^p Vifor Pharma España S.L., Barcelona, España

^q Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^r Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de octubre de 2020

Aceptado el 18 de abril de 2021

On-line el 28 de septiembre de 2021

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: En este estudio presentamos los resultados del subgrupo de pacientes españoles del estudio VERIFIE, primer estudio postautorización prospectivo que evalúa la seguridad y efectividad a largo plazo del oxihidróxido sucroférico (OHS) en pacientes en diálisis con hiperfosfatemia durante la práctica clínica habitual.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: mauxiliadora.bajo@salud.madrid.org (M.A. Bajo).

¹ Los dos autores han contribuido por igual en la elaboración del presente artículo.

[◇] «Los nombres de los investigadores que forman parte del grupo VERIFIE español están relacionados en el [anexo A](#) al final del artículo».

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.015>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Palabras clave:

Diálisis
 Oxihidróxido sucroférico
 Captor de fósforo
 Seguridad
 Práctica clínica

Pacientes y métodos: Se incluyeron pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal con indicación de tratamiento con OHS. La duración del seguimiento fue de 12 a 36 meses desde el inicio del tratamiento con OHS. Las variables primarias de seguridad fueron la incidencia de reacciones adversas a medicamentos, eventos médicos de interés especial y variaciones en los parámetros del hierro. La efectividad del OHS se evaluó mediante el cambio en los niveles de fósforo sérico.

Resultados: Se reclutaron 286 pacientes y se analizaron los datos de 282. De estos 282 pacientes, 161 (57,1%) abandonaron el estudio de manera prematura y un 52,5% recibieron tratamiento concomitante con otros captadores de fósforo. Un 35,1% reportaron reacciones adversas a medicamentos y la mayoría fueron de tipo gastrointestinal (77,1%) y de intensidad leve/moderada (83,7%). Un 14,2% de los pacientes presentaron eventos médicos de interés especial, de los que el 93,7% fueron leves/moderados. Se observó un incremento de la ferritina (386,66 vs. 447,55 ng/mL; $p=0,0013$) y saturación de la transferrina (28,07 vs. 30,34%; $p=0,043$) desde el inicio hasta la última visita. Los niveles de fósforo sérico disminuyeron progresivamente desde 5,69 mg/dL al inicio hasta 4,84 mg/dL en la última visita ($p<0,0001$), aumentando la proporción de pacientes con niveles de fósforo $\leq 5,5$ mg/dL un 32,2%, y con una dosis diaria media de 1,98 comprimidos/día.

Conclusiones: El OHS presentó un perfil de efectividad favorable, un perfil de seguridad similar al observado en el estudio internacional con una mayoría de efectos adversos de severidad leve/moderada, y un número reducido de comprimidos diarios en pacientes españoles en diálisis.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Safety and effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in Spanish dialysis patients: A sub-analysis of the VERIFIE study

A B S T R A C T

Keywords:

Dialysis
 Sucroferric oxyhydroxide
 Phosphate binder
 Safety
 Clinical practice

Background and aims: In this study, we show the results of the subset of Spanish patients of the VERIFIE study, the first post-marketing study assessing the long-term safety and effectiveness of sucroferric oxyhydroxide (SFOH) in patients with hyperphosphatemia undergoing dialysis during clinical practice.

Patients and methods: Patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis with indication of SFOH treatment were included. Follow-up duration was 12–36 months after SFOH initiation. Primary safety variables were the incidence of adverse drug reactions, medical events of special interest, and variations in iron-related parameters. SFOH effectiveness was evaluated by the change in serum phosphorus levels.

Results: A total of 286 patients were recruited and data from 282 were analyzed. Among those 282 patients, 161 (57.1%) withdrew the study prematurely and 52.5% received concomitant treatment with other phosphate binders. Adverse drug reactions were observed in 35.1% of patients, the most common of which were gastrointestinal disorders (77.1%) and mild/moderate in severity (83.7%). Medical events of special interest were reported in 14.2% of patients, and 93.7% were mild/moderate. An increase in ferritin (386.66 ng/mL vs 447.55 ng/mL; $P=.0013$) and transferrin saturation (28.07% vs 30.34%; $P=.043$) was observed from baseline to the last visit. Serum phosphorus levels progressively decreased from 5.69 mg/dL at baseline to 4.84 mg/dL at the last visit ($P<.0001$), increasing by 32.2% the proportion of patients who achieved serum phosphorus levels ≤ 5.5 mg/dL, with a mean daily SFOH dose of 1.98 pills/day.

Conclusions: SFOH showed a favorable effectiveness profile, a similar safety profile to that observed in the international study with most adverse events of mild/moderate severity, and a low-daily pill burden in Spanish patients in dialysis.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Conceptos clave

- Este subanálisis del estudio VERIFIE evalúa la seguridad y efectividad a largo plazo del oxihidróxido sucroférico (OHS) en pacientes españoles.
- Los principales eventos adversos asociados al OHS fueron de tipo gastrointestinal y de intensidad leve/moderada.
- No se observaron alteraciones clínicamente relevantes en variables relacionadas con el metabolismo del hierro.
- El OHS fue efectivo en la disminución progresiva de los niveles de fósforo sérico.
- La dosis diaria media durante el periodo de observación (988,1 mg) resultó en un número reducido de comprimidos diarios (1,98 comprimidos/día).

Introducción

La hiperfosfatemia es una complicación común que se manifiesta a partir de la enfermedad renal crónica (ERC) y se agrava conforme avanza la enfermedad debido a la pérdida progresiva de la capacidad de excreción urinaria del fósforo¹. En pacientes con ERC, los niveles elevados de fósforo se asocian a complicaciones cardiovasculares, calcificación vascular, alteraciones óseas, agravamiento del hiperparatiroidismo secundario y mayor riesgo de mortalidad^{2,3}. Desde 2006, a todas estas alteraciones, junto a una mayor fragilidad ósea, se las conoce por sus siglas en inglés como CKD-MBD (*chronic kidney disease mineral and bone disorders*)^{4,5}.

Con el objetivo de prevenir estos desenlaces, las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*⁵ (KDIGO) y las de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)⁶ recomiendan mantener los niveles de fósforo dentro del rango de normalidad. Los resultados del estudio COSMOS indican que los valores asociados con menor mortalidad están entre 2,5–4,5 mg/dL⁷. Existen 3 abordajes terapéuticos principales encaminados a alcanzar estos objetivos: dieta con bajo contenido en fósforo, su eliminación mediante diálisis y uso de fármacos captadores de fósforo. En más del 80% de pacientes en diálisis, las restricciones dietéticas y la diálisis no son suficientes, por lo que se requiere el uso de captadores de fósforo⁸.

Actualmente existe una amplia variedad de captadores de fósforo con diferentes principios activos: basados en calcio, en metales como magnesio, hierro o aluminio, o polímeros^{8,9}. Entre sus características diferenciales se encuentran la capacidad de unión al fósforo en el rango de pH del tracto gastrointestinal, el número de comprimidos diarios y el perfil de tolerabilidad¹⁰. A pesar de la demostrada eficacia de los captadores de fósforo necesaria para obtener beneficios significativos, un estudio europeo mostró que solo el 26,7% de los pacientes que recibió este tratamiento alcanzó los objetivos terapéuticos de KDIGO¹¹.

El oxihidróxido sucroférico (OHS, Velphoro®; Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharmaa, Glattbrugg, Suiza) es un

nuevo captador de fósforo basado en hierro con una potente capacidad de unión al fósforo en un amplio rango de pH, lo que permite el uso de un número reducido de comprimidos, ventaja que, se ha demostrado, mejora el cumplimiento¹². El OHS se comercializó en Estados Unidos y Europa y está indicado en pacientes adultos con ERC que reciben tratamiento crónico en hemodiálisis o diálisis peritoneal^{13,14}. La eficacia del OHS y su no inferioridad respecto al carbonato de sevelámero en el descenso del fósforo sérico se demostraron en un estudio fase III y su posterior extensión en 1059 pacientes con ERC en diálisis^{15,16}. La mayor parte de los acontecimientos adversos fueron de tipo gastrointestinal (diarrea) y por lo general tuvieron una intensidad leve/moderada^{15,16}. Posteriormente, otros estudios observacionales también han demostrado la efectividad del OHS utilizando un número reducido de comprimidos^{17–19}. En comparación con otros captadores de fósforo (carbonato de calcio, acetato de calcio, lantano, carbonato de sevelámero y citrato férrico), un estudio situó al OHS como el captador más potente con la mayor capacidad de unión a fósforo²⁰. Hasta la publicación del estudio VERIFIE (*Velphoro Evaluation of Real-life saFety, effectiveness and adherencE*), un estudio prospectivo, multicéntrico y multinacional llevado a cabo en 7 países y 172 centros y que incluyó a 1406 pacientes, no existían datos postautorización de seguridad a largo plazo²¹. Con el objetivo de conocer el perfil de seguridad y efectividad de los pacientes españoles, en este subanálisis se muestran los resultados de los centros españoles que participaron en el estudio VERIFIE.

Métodos

Diseño y población del estudio

VERIFIE (NCT02687594) es un estudio no intervencionista prospectivo y multicéntrico llevado a cabo en 7 países europeos²¹. En este documento se muestran los resultados obtenidos en el grupo de pacientes reclutados en los 34 centros españoles participantes. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. El protocolo del estudio internacional fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de cada centro participante.

El objetivo del estudio VERIFIE fue evaluar la seguridad y efectividad del OHS a largo plazo (hasta 36 meses)²¹. Para ello, se recogió información demográfica, clínica y de comorbilidades, así como datos relativos al tratamiento previo y concomitante con otros captadores de fósforo o con suplementos de hierro intravenoso u oral. Los pacientes incluidos disponían de información clínica de los 6 meses precedentes al inicio del tratamiento con OHS. Los periodos de observación correspondientes a las fases prospectivas y retrospectivas del estudio aparecen detallados en la publicación del estudio VERIFIE²¹.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) en hemodiálisis y diálisis peritoneal durante al menos 6 meses, que otorgaron su consentimiento a participar en el estudio, con indicación de tratamiento con OHS de acuerdo con su ficha técnica, previamente tratados y aquellos que no habían recibido tratamiento previo (*naïve*) con captadores de fósforo. Los pacientes que discontinuaron el tratamiento y los que habían participado en

otro estudio intervencionista o que habían sido reclutados en otro estudio con OHS fueron excluidos²¹.

Variables de estudio

Las variables primarias de seguridad fueron la incidencia y proporción de pacientes con reacciones adversas a medicamentos (RAM) y eventos médicos de interés especial (EMIE), como la diarrea, el riesgo potencial (evaluado por el facultativo) de enmascaramiento de hemorragias gastrointestinales causada por la decoloración de las heces asociada al OHS y parámetros relacionados con el metabolismo del hierro (ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina y hemoglobina). Las RAM se definen como cualquier evento adverso que presente una relación causal razonable con el tratamiento en estudio. Los EMIE incluyen sangrados gastrointestinales, sobrecarga de hierro y diarrea independientemente de su relación con OHS. Para determinar la efectividad del OHS, se evaluó el cambio respecto al inicio en los niveles de fósforo sérico, así como el porcentaje de pacientes que controlaron los niveles de fósforo sérico ($\leq 5,5$ y $\leq 4,5$ mg/dL).

Como objetivos secundarios, se evaluaron otros parámetros de laboratorio relacionados con el metabolismo óseo y mineral como calcio, vitamina D y hormona paratiroidea intacta (PTHi). También se evaluó la dosis diaria media de OHS y los cambios en la dosis de OHS.

Las variables de estudio se recogieron antes del inicio del tratamiento y a lo largo del periodo de observación (meses 1, 3, 6, 12, 18 y 24). En aquellos pacientes que abandonaron el estudio de manera prematura, los datos de la última observación completada se recogieron en la variable «última visita». La información se recogió de manera agregada para pacientes en hemodiálisis (216; 76,6%) y diálisis peritoneal (66; 23,4%) para no reducir el tamaño de la muestra.

Análisis estadísticos

Para el cálculo del tamaño muestral del estudio internacional se tuvo en cuenta la incidencia del 5% de hemorragias gastrointestinales reportadas previamente en el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Patient Patterns Study)²². Los cálculos se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrado para una muestra, con un nivel de significación bilateral de 0,05. Se estableció que 1000 pacientes serían suficientes para alcanzar el objetivo del estudio de una exposición de 900-1000 pacientes/año.

Los resultados se analizaron de manera exploratoria y descriptiva. Las RAM, EMIE, eventos fatales y otras variables de seguridad se clasificaron por órganos y sistemas y término preferente según la terminología MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) en su versión 22.0.

Los resultados de las variables primarias se expresaron mediante número de pacientes y porcentaje e intervalo de confianza al 95% para la frecuencia de RAM, EMIE y eventos fatales. La tasa de incidencia ajustada por exposición por paciente/año se calculó como el número de pacientes con un evento específico dividido por el tiempo de seguimiento total para todos los pacientes. Todas las variables de seguridad se analizaron en el conjunto de análisis de seguridad, que comprende a aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis

de OHS y con al menos una evaluación de seguridad disponible.

Las variables de efectividad se expresaron mediante la media y desviación estándar, el cambio respecto al valor basal y la proporción de pacientes que alcanzaron niveles objetivo ($\leq 5,5$ mg/dL) y óptimos ($\leq 4,5$ mg/dL) de fósforo. Los valores de p se calcularon mediante un análisis *post hoc* exploratorio. El análisis de los niveles de fósforo se realizó en el conjunto de análisis completo, que incluye a aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de OHS, con al menos una evaluación de efectividad basal y al menos una posterior.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el paquete de análisis estadístico SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos), en su versión 9.4 TS1M3. Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Población de estudio

En este subanálisis del estudio internacional se reclutaron 286 pacientes de 34 centros españoles. Cuatro pacientes no dispusieron de datos de seguimiento después de la primera dosis de OHS y fueron excluidos del análisis (282 pacientes formaron parte del conjunto de análisis de seguridad y 273 del conjunto de análisis completo) (fig. 1).

Las características basales de los sujetos incluidos en la población de seguridad se muestran en la tabla 1. Se observó una mayor proporción de hombres (174; 61,7%) y una predominancia (216; 76,6%) de pacientes en hemodiálisis en comparación con los pacientes en diálisis peritoneal (66; 23,4%). La mayor parte de los pacientes había recibido tratamiento previo con otros captadores de fósforo (63,8%), sevelámero (24,4%), basados en calcio (21,7%), basados en calcio/sevelámero (21,7%) y lantano 13,33% (tabla 1). Durante el seguimiento del estudio, un total de 148 pacientes (52,5%) recibieron tratamiento concomitante con otros captadores de fósforo (tabla suplementaria 1).

Un total de 161 (57,1%) pacientes abandonaron el estudio de manera prematura. Las causas principales de abandono prematuro fueron la interrupción permanente del tratamiento con OHS (33,5%), el trasplante (22,4%), la muerte (14,3%) o la ocurrencia de RAM/EMIE (11,8%) (tabla 2). Entre los pacientes que interrumpieron de manera permanente el tratamiento con OHS, las causas principales fueron la ocurrencia de RAM/EMIE/toxicidad/eventos fatales (48,9%) y la decisión del paciente (27,1%).

La duración de la exposición a OHS tuvo una mediana de 54,1 semanas (rango: 1,4-123,3 semanas) y una media de $58,2 \pm 30,1$ semanas.

Variables de seguridad

Un total de 99 pacientes (35,1%) reportaron 153 RAM durante el tratamiento con OHS, siendo las más comunes las gastrointestinales (118 eventos en 80 pacientes) (tabla 3). Las RAM se clasificaron mayoritariamente como leves o moderadas (83,7%) y en un 82,4% de los casos hubo sospecha de relación con el tratamiento. Un total de 3 pacientes (1,1%) reportaron

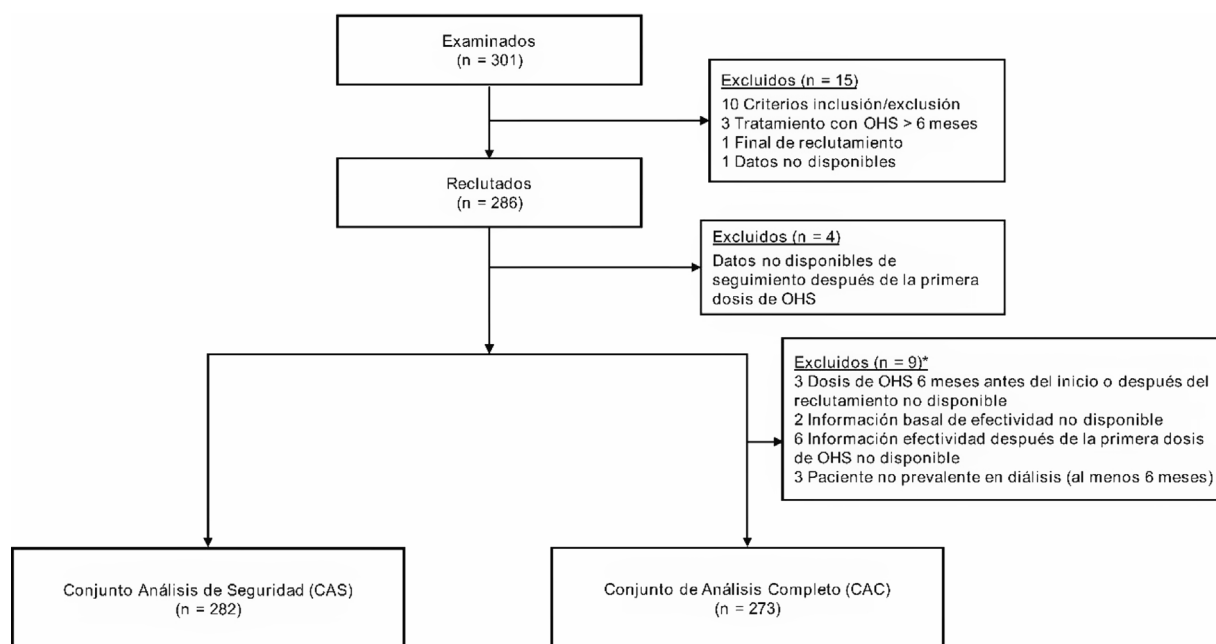


Figura 1 – Diagrama de flujo que muestra la disposición de los sujetos en el estudio.

CAC: conjunto de análisis completo; **CAS:** conjunto de análisis de seguridad; **OHS:** oxihidróxido sucroférico.

*Alguno de los 9 pacientes cumplía más de un criterio.

5 RAM serias: anemia, heces anormales, agravamiento de la condición, infección del tracto respiratorio y polineuropatía (tabla suplementaria 2).

En total, 40 pacientes (14,2%) registraron 48 EMIE, de los cuales 34 (70,8%) fueron leves, 11 (22,9%) moderados y 3 (6,3%) severos. La mayoría se clasificaron como trastornos gastrointestinales (47 EMIE en 39 pacientes), siendo la diarrea el más común (81,25% de los eventos). Se reportó relación con el tratamiento con OHS en 37 EMIE (32 pacientes) de los cuales uno fue sobrecarga de hierro y el resto correspondió a episodios de diarrea (tabla 4). Los episodios de diarrea fueron leves/moderados, aparecieron en un 50% de los casos durante los 3 primeros meses (fig. 2) y se resolvieron durante los 2 primeros meses en un 46,2% de los pacientes. Los 8 pacientes con sangrados gastrointestinales presentaban factores de riesgo preexistentes como medicación (87,5%) o condiciones/enfermedades médicas previas (37,5%). No se detectó ningún retraso significativo en el diagnóstico de hemorragias gastrointestinales relacionado con la decoloración de las heces ni se encontró una relación causal de las mismas con el tratamiento con OHS.

Cuando se analizaron los parámetros relacionados con el hierro, se observó un aumento de la ferritina a lo largo del tratamiento con OHS que alcanzó significación estadística en el mes 24 y en la última visita (386,66 ng/mL al inicio frente a 447,55 ng/mL en la última visita; $p=0,0013$). Los niveles de transferrina disminuyeron de manera significativa con el tratamiento con OHS en todas las visitas respecto a la visita basal, excepto en el mes 24 ($p=0,053$). El índice de saturación de la transferrina no mostró una tendencia definida, con incrementos significativos en los meses 6 y 24 y en la última visita. El perfil de la hemoglobina se mantuvo constante, sin cambios significativos en ninguna de las visitas respecto al

inicio del tratamiento (fig. 3). Cuando se analizaron los niveles de ferritina en función del tratamiento concomitante con hierro intravenoso u oral, se observó que únicamente aquellos pacientes que habían recibido tratamiento concomitante presentaron un incremento significativo en los niveles de ferritina en los meses 3, 6, 24 y en la última visita (362,64 ng/mL al inicio y 473,99 ng/mL en la última visita; $p=0,0003$). Por el contrario, los pacientes que no habían sido tratados de manera concomitante con hierro intravenoso u oral presentaron una disminución en los niveles de ferritina respecto al inicio, a excepción del mes 12 y la última visita (419,61 ng/mL al inicio y 413,18 ng/mL en la última visita; $p=0,56$) (figura suplementaria 1).

Se reportaron 40 eventos fatales en 24 (8,5%) pacientes: 11 sufrieron eventos cardiacos (3,9%), 6 (2,1%) trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración, 4 (1,4%) infecciones e infestaciones y 3 (1,1%) enfermedades gastrointestinales (tabla suplementaria 3). Ningún evento fatal se consideró relacionado con el tratamiento.

La proporción de pacientes con RAM y EMIE fue comparable entre pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, si bien fueron ligeramente superiores en pacientes en hemodiálisis para los EMIE (15,3 vs. 10,6%) y, dentro de estos, para los EMIE clasificados como serios (21,2 vs. 14,3%). El 3,94% del total de RAM, EMIE y eventos fatales resultó en una reducción de la dosis de OHS.

Variables de efectividad

Los niveles de fósforo sérico disminuyeron progresivamente y de manera significativa a lo largo del seguimiento, a excepción del mes 24 cuya diferencia respecto a la visita basal no alcanzó significación estadística ($p=0,058$). En la visita

Tabla 1 – Características basales demográficas y clínicas de los pacientes

VARIABLES	Conjunto análisis seguridad (N = 282)
Edad (años), media ± DE	62,3 ± 14,72
Sexo (varones), N (%)	174 (61,70%)
Peso (kg), media ± DE	76 ± 18,78
IMC (kg/m ²), media ± DE	27,9 ± 6,14
Causa de ERC, N (%) (n = 279) ^a	
Diabetes	60 (21,51%)
Hipertensión	39 (13,98%)
Otra	178 (63,80%)
Datos no disponibles	2
Tiempo en diálisis hasta inicio tratamiento (años), media ± DE	4,6 ± 6,51
Modalidad de diálisis	
Hemodiálisis	216 (76,60%)
Diálisis peritoneal	66 (23,40%)
Tratamiento previo con captadores de fósforo ^b	180 (63,82%)
Sevelámero	44 (24,44%)
Basados en calcio	39 (21,67%)
Basados en calcio/sevelámero	39 (21,67%)
Lantano	24 (13,33%)
Basados en calcio/lantano	21 (11,67%)
Basados en calcio/sevelámero/lantano	6 (3,33%)
Sevelámero/lantano	6 (3,33%)
Basados en aluminio	1 (0,56%)
Otros tratamientos previos	
Agentes estimulantes de la eritropoyetina	187 (66,31%)
Hierro intravenoso/oral	136 (48,23%)
Vitamina D activa	109 (38,65%)
Vitamina D nativa	90 (31,91%)
Calcimiméticos	82 (29,08%)
Laxantes	16 (5,67%)

DE: desviación estándar; ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal.

^a Total de pacientes con datos disponibles para la variable.

^b Los porcentajes de cada tratamiento se calcularon respecto al total de pacientes que recibieron tratamiento previo con captadores de fósforo (N = 180).

Tabla 2 – Razones de abandono prematuro del estudio

Razones de abandono prematuro	Conjunto análisis seguridad (N = 161) ^a
Interrupción permanente del tratamiento con OHS	54 (33,54%)
Trasplante	36 (22,36%)
Exitus	23 (14,29%)
RAM/ EMIE	19 (11,80%)
Pérdida de seguimiento	16 (9,94%)
Retirada de consentimiento	5 (3,11%)
Evento adverso (diferente de RAM/EMIE/evento fatal)	3 (1,86%)
Decisión del paciente	3 (1,86%)
Decisión del facultativo	1 (0,62%)
Falta de adherencia al tratamiento	1 (0,62%)

EMIE: eventos médicos de interés especial; OHS: oxihidróxido sucroférico; RAM: reacciones adversas a medicamentos.

^a Los porcentajes se calcularon respecto al número de pacientes que abandonaron el estudio de manera prematura (n = 161).

basal, el nivel de fósforo sérico fue $5,69 \pm 1,37$ mg/dL y disminuyó hasta $4,84 \pm 1,25$ mg/dL en la última visita ($p < 0,0001$). Un 40,3% de los pacientes tenían niveles de fósforo $\leq 5,5$ mg/dL en la visita basal, mientras que en el mes 12 la proporción ascendió al 73,6% y al 72,5% en la última visita. La proporción de pacientes con niveles de fósforo $\leq 4,5$ mg/dL aumentó desde un 18,3% en la visita basal hasta un 39% en el mes 12 y un 40,0% en la última visita (fig. 4).

El análisis estratificado en base al tratamiento concomitante con captadores de fósforo durante el estudio mostró una mayor reducción en los valores absolutos de fósforo en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento concomitante (OHS en monoterapia). La proporción de pacientes que alcanzó niveles «objetivo» de fósforo ($\leq 5,5$ mg/dL) aumentó en los 2 grupos, siendo más alta en el grupo tratado con OHS en monoterapia. La proporción de pacientes con niveles de fósforo $\leq 4,5$ mg/dL en la última visita fue del 32% en el grupo que recibió tratamiento concomitante y del 49,2% en los tratados con OHS en monoterapia (fig. 5).

Dosis diaria de oxihidróxido sucroférico

La dosis diaria inicial de OHS fue $884,6 \pm 424,94$ mg (1,77 comprimidos/día) y aumentó hasta $1002,7 \pm 520,92$ mg (2,01 comprimidos/día) en la última dosis. Durante el periodo de observación del estudio, la dosis diaria media fue $988,1 \pm 448,87$ mg (1,98 comprimidos/día).

Los pacientes que recibieron tratamiento concomitante con otros captadores de fósforo recibieron una dosis mayor de OHS durante el seguimiento ($1084 \pm 450,21$ mg [2,17 comprimidos/día]) en comparación con los que recibieron OHS en monoterapia ($876,3 \pm 422,22$ mg [1,75 comprimidos/día]).

Parámetros relacionados con el trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica

No se observaron cambios relevantes en los niveles de calcio, PTHi o 25-hidroxivitamina D en la población de seguridad durante el seguimiento (figura suplementaria 2).

Discusión

Los resultados de la población española del estudio VERIFIE muestran la efectividad de OHS en la reducción del fósforo sérico, con un perfil de efectividad, seguridad y un número reducido de comprimidos diarios consistentes con el estudio internacional²¹ y con los estudios pivotaes^{15,16}.

En este análisis se incluyeron datos de los 282 pacientes españoles pertenecientes al estudio internacional VERIFIE²¹, uno de los estudios más extensos reportados hasta la fecha en esta población en España. En términos generales, los datos demográficos y clínicos basales fueron similares a los del estudio internacional²¹. Sin embargo, se han observado algunas diferencias como la incidencia de hipertensión que en el subgrupo de pacientes españoles (14%) fue ligeramente inferior a la del estudio internacional (21%)²¹ y a la del ensayo fase III (24%)¹⁵. Además, la diálisis peritoneal tuvo una mayor incidencia en este análisis (23%) en comparación con el estudio internacional (12%)²¹ y el estudio fase III (8%)¹⁵. También se

Tabla 3 – Reacciones adversas a medicamentos clasificadas por órganos y sistemas y términos preferentes

RAM	Conjunto análisis seguridad (N=282)		
	Clasificación por órganos y sistemas Término preferente	Pacientes (%) ^a	Eventos (%) ^b
Pacientes con ≥ 1 RAM	99 (35,11)	153 (100)	0,403 [0,328; 0,491]
Trastornos gastrointestinales	80 (28,37)	118 (77,12)	0,303 [0,241; 0,378]
Diarrea	31 (10,99)	36 (23,53)	0,102 [0,069; 0,145]
Heces anormales	20 (7,09)	21 (13,73)	0,067 [0,041; 0,103]
Estreñimiento	11 (3,90)	13 (8,50)	0,035 [0,017; 0,062]
Heces decoloradas	11 (3,90)	11 (7,19)	0,035 [0,018; 0,063]
Dolor abdominal	7 (2,48)	8 (5,23)	0,022 [0,009; 0,045]
Náuseas	5 (1,77)	5 (3,27)	0,016 [0,005; 0,037]
Dispepsia	4 (1,42)	4 (2,61)	0,012 [0,003; 0,032]
Heces blandas	4 (1,42)	4 (2,61)	0,013 [0,003; 0,032]
Trastorno gastrointestinal	3 (1,06)	3 (1,96)	0,009 [0,002; 0,027]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	15 (5,32)	17 (11,11)	0,049 [0,027; 0,081]
Fármaco inefectivo	7 (2,48)	8 (5,23)	0,022 [0,009; 0,046]
Intolerancia al fármaco	4 (1,42)	4 (2,61)	0,012 [0,003; 0,032]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	9 (3,19)	9 (5,88)	0,029 [0,013; 0,055]
Error de medicación	4 (1,42)	4 (2,61)	0,013 [0,003; 0,032]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	3 (1,06)	4 (2,61)	0,009 [0,002; 0,027]

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RAM: reacción adversa a medicamentos.

^a RAM registradas en $\geq 1\%$ de pacientes.

^b Porcentajes calculados sobre el total de eventos.

La tasa de incidencia ajustada por exposición se define como el número de pacientes con un evento específico dividido por el tiempo total de seguimiento para todos los pacientes.

apreciaron diferencias en el tratamiento previo con otros captores de fósforo; una menor proporción de pacientes de los centros españoles recibieron sevelámero en comparación con el estudio internacional (24,4 frente a 35%)²¹. Se reportó también un mayor porcentaje de interrupciones del tratamiento en este análisis (33,54%) frente al estudio global (17%)²¹.

El perfil de seguridad de OHS a largo plazo mostró una incidencia y severidad de las RAM similar a la observada previamente²¹. La proporción de pacientes con RAM y EMIE fue ligeramente inferior en el subgrupo español en comparación con el estudio internacional²¹. Tal y como se observó en estudios publicados anteriormente^{15,16,23}, la mayoría de las RAM fueron de tipo gastrointestinal y, principalmente, diarrea. La diarrea fue transitoria en la mayoría de los casos. La reducción de la dosis de OHS debido a la existencia de RAM, EMIE y eventos fatales se produjo en un 3,94% de los casos. No se puede descartar, por tanto, que en algún caso la mejora en la diarrea se debiera a dicha reducción. Un estudio fase III y su posterior extensión en pacientes con ERC en diálisis comparó la eficacia y seguridad de OHS con la del carbonato de sevelámero, mostrando que la diarrea leve y las heces decoloradas eran más frecuentes con OHS y las náuseas y el estreñimiento con sevelámero¹⁵. La extensión a largo plazo de este estudio reportó una incidencia similar de eventos gastrointestinales entre ambos tratamientos¹⁶.

La mayoría (98%) de los EMIE reportados fueron gastrointestinales y únicamente un 6,3% fueron severos. Se registraron 8 sangrados gastrointestinales, pero en todos los casos existían factores de riesgo previos y no se observó ningún retraso

significativo en el diagnóstico de la hemorragia gastrointestinal relacionado con la decoloración de las heces en el subgrupo español. El 48,2% de los pacientes estaban tomando suplementos de hierro (oral/intravenoso) al inicio. Los 40 eventos fatales registrados se consideraron no relacionados con el tratamiento.

Pese a la naturaleza férrica de este compuesto, no se observaron alteraciones clínicamente relevantes en variables relacionadas con el metabolismo del hierro. El cambio en los niveles de ferritina fue ligeramente inferior que en el estudio internacional (29,6 ng/mL frente a 43,22 ng/mL a los 6 meses)²¹ y que en el análisis *post hoc* del estudio fase III en la semana 24 (119 ng/mL)²⁴. Tanto en el estudio internacional como en el subgrupo español solo se observó un incremento significativo en los niveles de ferritina respecto a la visita basal en pacientes que recibieron hierro intravenoso u oral. Este hecho concuerda con lo observado tanto en el estudio fase III^{15,16} y el análisis *post hoc*²⁴ como en estudios observacionales retrospectivos^{18,19} e implica una absorción mínima del hierro asociada al tratamiento con OHS. Cabe destacar que uno de los 2 casos de sobrecarga de hierro del estudio internacional perteneció al subgrupo de pacientes españoles.

Los datos de efectividad estuvieron en línea con los del estudio internacional²¹, alcanzando una reducción significativa y progresiva de los niveles de fósforo que se mantuvo dentro de rango ($\leq 5,5$ mg/dL) a partir del primer mes hasta el final del seguimiento. Cabe destacar que la proporción de pacientes con niveles de fósforo sérico $\leq 4,5$ mg/dL aumentó desde el 18,3% en la visita basal hasta el 41% en el mes 3 y

Tabla 4 – Eventos médicos de interés especial registrados en la población de seguridad y clasificados por órganos y sistemas y términos preferentes

EMIE	Conjunto análisis seguridad (N = 282)		
Severidad	Pacientes (%)	Eventos	
Leve	26 (65,00%)	34 (70,83%)	
Moderado	11 (27,50%)	11 (22,92%)	
Severo	3 (7,50%)	3 (6,25%)	
Clasificación por órganos y sistemas Término preferente	Pacientes (%)	Eventos (%) ^a	Tasa incidencia ajustada por exposición/año [IC 95%]
EMIE			
Pacientes con ≥ 1 EMIE	40 (14,18)	48 (100)	0,133 [0,095; 0,182]
Trastornos gastrointestinales	39 (13,83)	47 (97,92)	0,130 [0,092; 0,177]
Diarrea	32 (11,35)	39 (81,25)	0,106 [0,072; 0,150]
Hemorragia gastrointestinal	3 (1,06)	3 (6,25)	0,009 [0,002; 0,027]
Malformación vascular gastrointestinal hemorrágica	1 (0,35)	1 (2,08)	0,003 [0,000; 0,017]
Hematoquecia	1 (0,35)	1 (2,08)	0,003 [0,000; 0,017]
Melena	1 (0,35)	1 (2,08)	0,003 [0,000; 0,017]
Hemorragia rectal	1 (0,35)	1 (2,08)	0,003 [0,000; 0,017]
Hemorragia gastrointestinal alta	1 (0,35)	1 (2,08)	0,003 [0,000; 0,017]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (0,35)	1 (2,08)	0,003 [0,000; 0,017]
Sobrecarga de hierro	1 (0,35)	1 (2,08)	0,003 [0,000; 0,017]
EMIE serios			
Pacientes con ≥ 1 EMIE serio	8 (2,84)	9 (100,00)	0,025 [0,011; 0,049]
Trastornos gastrointestinales	8 (2,84)	9 (100,00)	0,025 [0,011; 0,049]
Diarrea	1 (0,35)	1 (11,11)	0,003 [0,000; 0,017]
Hemorragia gastrointestinal	3 (1,06)	3 (33,33)	0,009 [0,002; 0,027]
Malformación vascular gastrointestinal hemorrágica	1 (0,35)	1 (11,11)	0,003 [0,000; 0,017]
Hematoquecia	1 (0,35)	1 (11,11)	0,003 [0,000; 0,017]
Melena	1 (0,35%)	1 (11,11)	0,003 [0,000; 0,017]
Hemorragia rectal	1 (0,35%)	1 (11,11)	0,003 [0,000; 0,017]
Hemorragia gastrointestinal alta	1 (0,35)	1 (11,11)	0,003 [0,000; 0,017]

EMIE: eventos médicos de interés especial; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

^a Porcentajes calculados sobre el total de eventos.

La tasa de incidencia ajustada por exposición se define como el número de pacientes con un evento específico dividido por el tiempo total de seguimiento para todos los pacientes.

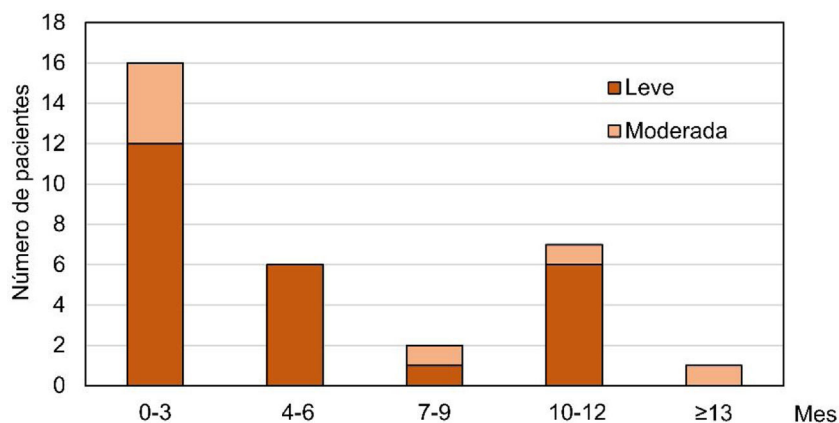


Figura 2 – Tiempo de aparición del primer episodio de diarrea desde el inicio del tratamiento.

El gráfico muestra el número de pacientes en los que el primer episodio de diarrea leve y moderada aparece durante el periodo (meses) transcurrido desde el inicio del tratamiento en el conjunto de análisis de seguridad (n = 282). Ningún paciente mostró diarrea clasificada como severa. Debido al número limitado de pacientes con diarrea, los resultados se agruparon por trimestres.

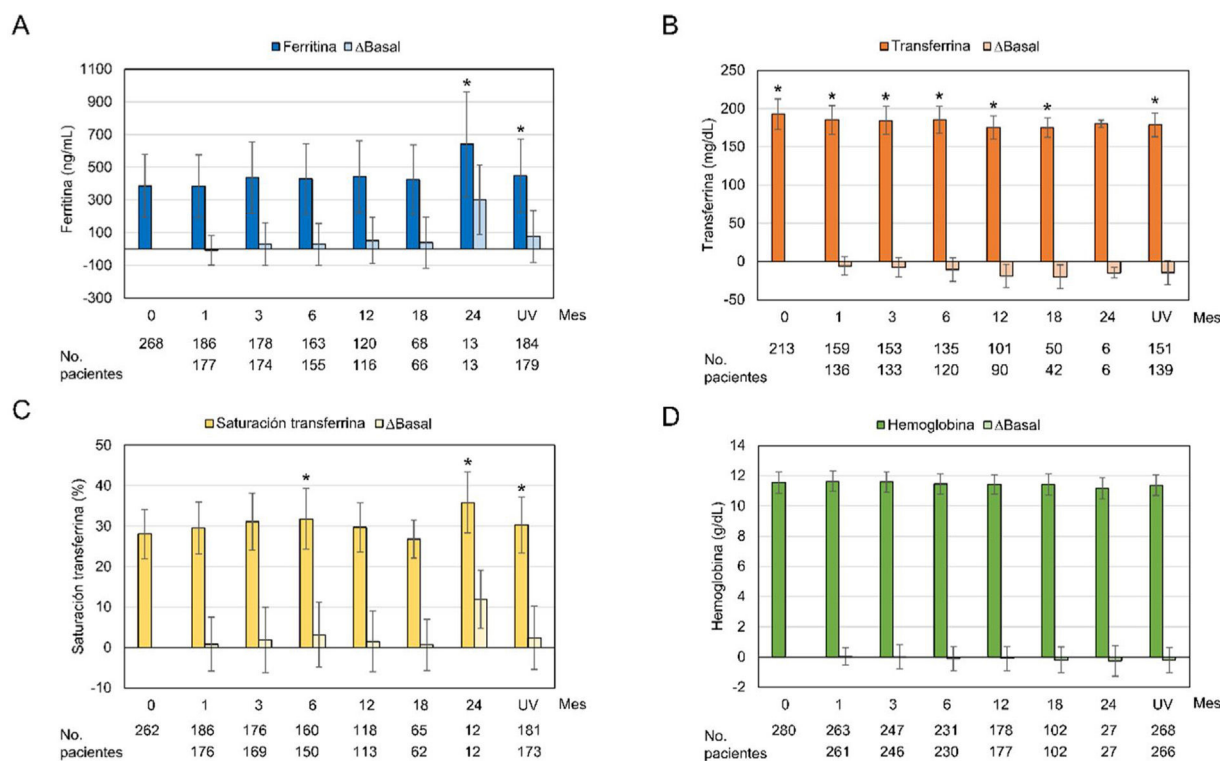


Figura 3 – Valores de los parámetros del hierro y cambios respecto a los valores basales durante el periodo de observación. UV: última visita.

Los gráficos muestran la media \pm desviación estándar y los cambios respecto al valor basal durante el periodo de observación (meses) en el conjunto de análisis de seguridad ($n = 282$) para: (A) ferritina, (B) transferrina, (C) índice de saturación de la transferrina y (D) hemoglobina. * $p \leq 0,05$ respecto a la visita basal.

permaneció alrededor del 40% durante el seguimiento. Estos porcentajes apoyan el efecto rápido y duradero del OHS previamente reportado en el estudio internacional²¹ y resultan prometedores ya que, como se reportó en el estudio COSMOS, niveles de 4,4 mg/dL se asocian con el menor riesgo de mortalidad⁷. En línea con esto, la SEN establece 4,5 mg/dL como el límite superior de fósforo sérico recomendado⁶.

Una de las diferencias con el estudio internacional es que, en el subgrupo español, los valores de fósforo sérico fueron sistemáticamente inferiores y la proporción de sujetos con niveles objetivo fue superior²¹. Después de 3 meses de tratamiento con OHS, se observaron cambios en los niveles de fósforo sérico de $-0,71$ y $-0,76$ mg/dL en el presente análisis y en el estudio internacional²¹, respectivamente, valores que contrastan con la mayor reducción ($-0,71$ mmol/L, $-2,17$ mg/dL) observada en la semana 12 en el estudio fase III¹⁵. Estas diferencias llaman la atención pero se podrían explicar, además de por diferencias en el diseño de ambos estudios, por los niveles basales marcadamente inferiores en este subanálisis y en el estudio internacional en comparación con los observados en los estudios fase III con OHS^{15,25} y en otros estudios observacionales^{17,19}. También podría ser explicado por las características específicas de la práctica clínica española, así como por diferencias en la dieta. De manera similar al estudio internacional²¹, la proporción de pacientes con niveles «objetivo» ($\leq 5,5$ mg/dL) y «óptimos» ($\leq 4,5$ mg/dL) de fósforo fue mayor en el subgrupo tratado con OHS en monoterapia.

La dosis diaria inicial de OHS fue $884,6 \pm 424,94$ mg (1,77 comprimidos/día) y aumentó hasta $988,1 \pm 448,87$ mg (1,98 comprimidos/día) durante el periodo de observación. Este reducido número de comprimidos, ligeramente inferior que el reportado en el estudio internacional²¹, contrasta con las dosis diarias medias necesarias con otros captadores de fósforo. En un subanálisis del estudio DOPPS se reportó una media de 6 comprimidos/día de captadores de fósforo a nivel global y de 5,1 en España²⁶. El presente estudio también refleja que la dosis diaria media fue mayor en sujetos que recibieron tratamiento concomitante con otros captadores (2,17 comprimidos/día) comparado con los tratados con OHS en monoterapia (1,75 comprimidos/día) y que la proporción de pacientes con niveles objetivo fue mayor en estos últimos. El menor número de comprimidos con OHS en monoterapia podría explicarse considerando el hecho conocido de que la prescripción de un mayor número de comprimidos/día se asocia con un menor cumplimiento y adherencia²⁶ y un menor control del fósforo²⁷. En un estudio prospectivo, el cambio de tratamiento a OHS resultó en una disminución de los niveles de fósforo con un menor número de comprimidos, lo que resultó en un aumento en la adherencia al tratamiento²⁸.

El reducido número de comprimidos reportado con OHS tiene especial relevancia en la población en diálisis, habitualmente polimedicada, y ayudaría a explicar las tasas elevadas de pacientes con niveles «objetivo» de fósforo observadas en este estudio. Sin embargo, es importante resaltar el 33,5%

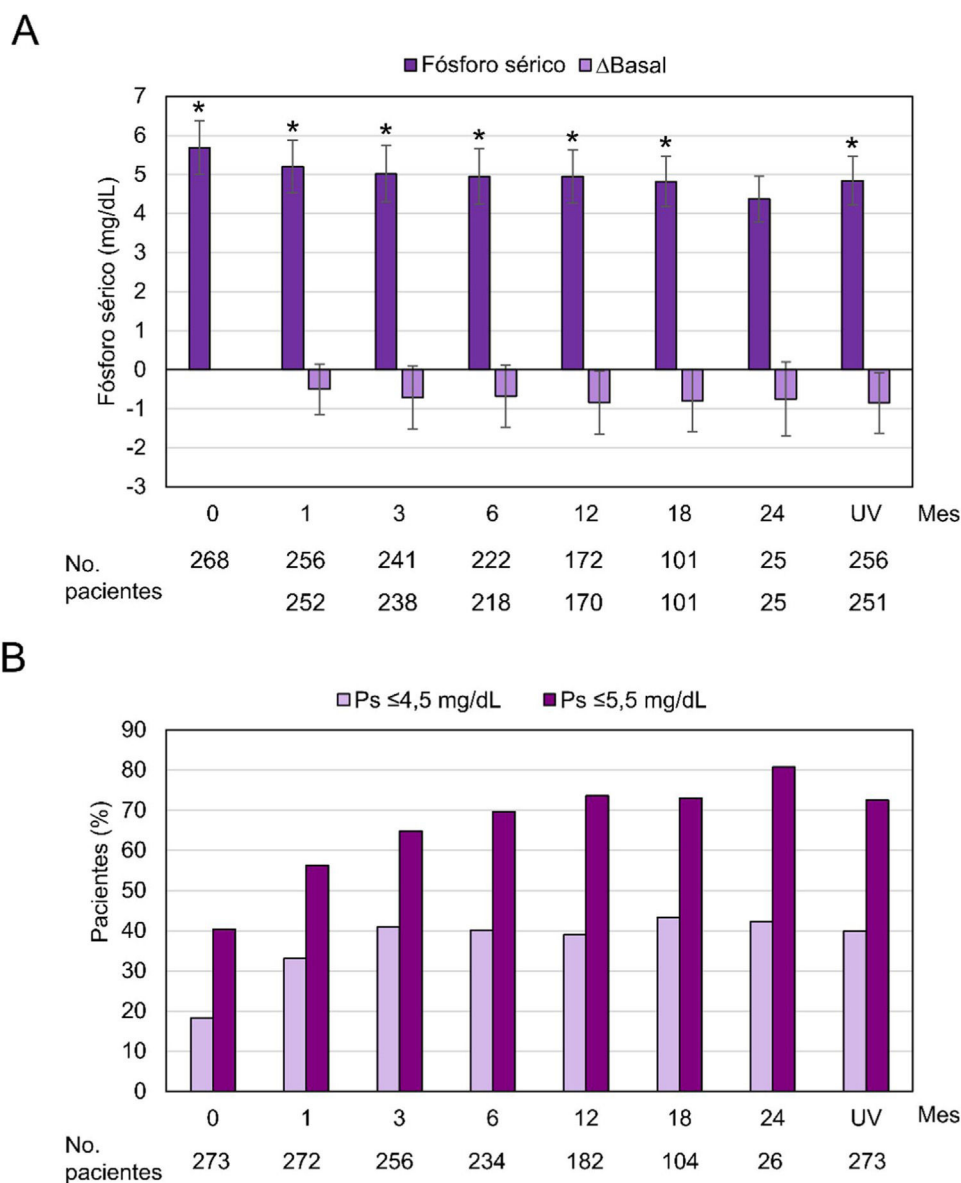


Figura 4 – Niveles de fósforo sérico durante el periodo de observación.

Ps: fósforo sérico; UV, última visita

(A) Media ± desviación estándar y diferencia respecto al valor basal del fósforo sérico durante el periodo de observación (meses) en el conjunto de análisis completo (n = 273). * $p \leq 0,05$ respecto a la visita basal, $p = 0,058$ en el mes 24. (B)

Proporción de pacientes con niveles de fósforo sérico $\leq 4,5$ mg/dL y $\leq 5,5$ mg/dL.

de interrupciones permanentes del tratamiento con OHS, siendo una de las causas principales la decisión del paciente (27,1%)²⁹. En este contexto, la efectividad de estos agentes no radica únicamente en su capacidad de unir fósforo, sino también en su posibilidad de ser aceptado por el paciente. A su vez, se ha observado que tener en cuenta las preferencias del paciente mejora la adherencia del mismo³⁰. El análisis por países del estudio DOPPS mostró que solo el 61% de los sujetos españoles incluidos reportó haber tomado el tratamiento prescrito con captadores de fósforo²⁶. De manera similar, en un estudio conducido en España, solo el 40% de los 121 pacientes incluidos era cumplidor, mostrándose una relación entre

el número de comprimidos y la baja adherencia a los captadores de fósforo²⁹.

Por último, no se observaron cambios sustanciales en variables como el calcio, PTHi o 25-hidroxivitamina D durante el tratamiento con OHS, en línea con lo reportado anteriormente¹⁶, reforzando la especificidad del OHS hacia el fósforo. Es importante resaltar que modificaciones en la dosis o el inicio del tratamiento con calcimiméticos pueden modular los niveles de PTHi o fósforo. En este estudio, un 29,1% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con calcimiméticos antes del inicio del estudio y un 41,8% durante el seguimiento.

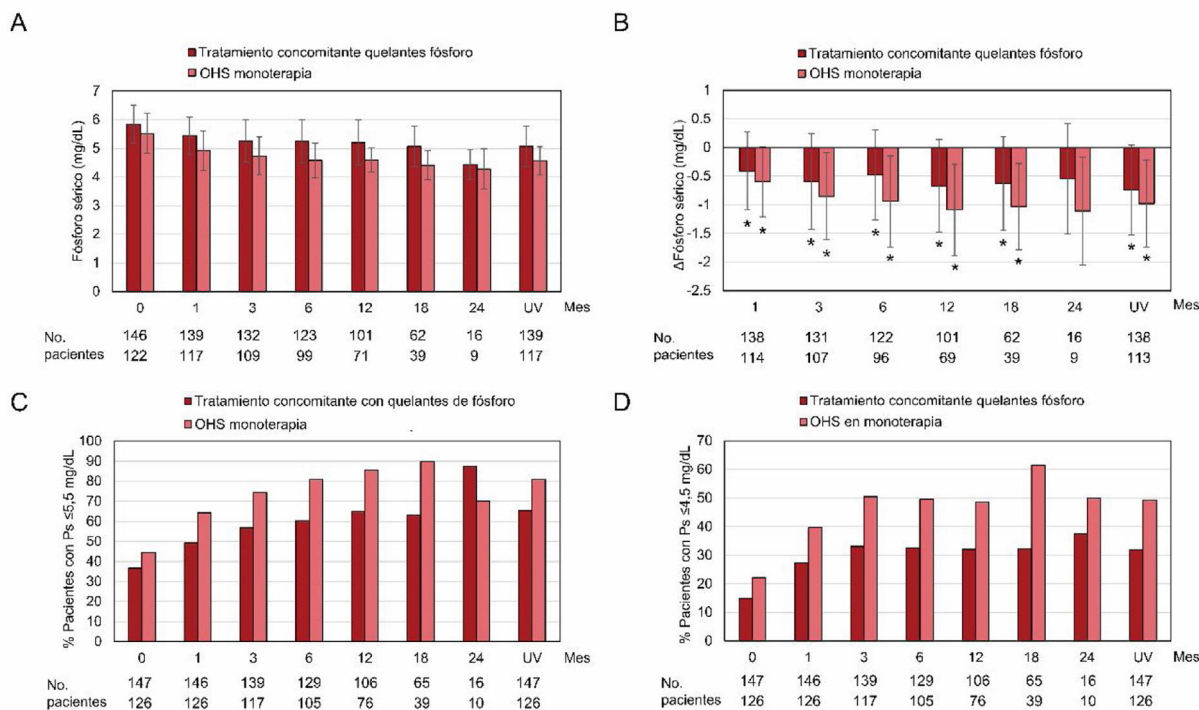


Figura 5 – Niveles de fósforo sérico durante el periodo de observación en función del tratamiento concomitante con captadores de fósforo.

OHS: oxihidróxido sucroférrico; Ps: fósforo sérico; UV: última visita.

(A) Media \pm desviación estándar de los niveles de fósforo sérico durante el periodo de observación (meses) en pacientes que recibieron tratamiento concomitante con captadores de fósforo u OHS en monoterapia en el conjunto de análisis completo ($n = 273$). (B) Diferencia respecto al valor basal en los niveles de fósforo sérico. * $p \leq 0,05$ respecto a la visita basal. (C) Proporción de pacientes con niveles de fósforo sérico $\leq 5,5$ mg/dL y (D) $\leq 4,5$ mg/dL en pacientes que recibieron tratamiento concomitante con captadores de fósforo u OHS en monoterapia en el conjunto de análisis completo.

El estudio VERIFIE fue el primero en mostrar los resultados de práctica clínica con OHS de manera prospectiva y a largo plazo. Este subanálisis refleja la experiencia con OHS en los centros españoles participantes en VERIFIE. La importancia de este subanálisis radica en la utilidad de conocer la evolución de los pacientes teniendo en cuenta los perfiles demográficos y clínicos y las actuaciones clínicas específicas de España, lo que podría ayudar a reforzar y optimizar algunos aspectos del manejo clínico de esta población. Una de las principales fortalezas del estudio es el considerable tamaño muestral y el amplio rango de variables clínicas analizadas. Los resultados obtenidos están en línea con los reportados en el estudio internacional²¹ y ensayos publicados anteriormente, pero muestran las particularidades específicas de este subgrupo.

Las principales limitaciones del estudio residen en su carácter observacional, la falta de grupo control y la ausencia de datos relativos a la adherencia de los pacientes. Debido a su carácter observacional y de seguimiento a largo plazo, el tamaño muestral disminuyó a lo largo del seguimiento, resultando en un grupo limitado de pacientes en el mes 24. Cabe destacar que algunas variables, como el periodo de aparición del primer episodio de diarrea, se tuvieron que agrupar por meses debido al número reducido de datos.

Conclusión

Este subanálisis del estudio VERIFIE muestra que OHS fue un tratamiento efectivo para el control de la hiperfosfatemia con un número muy reducido de comprimidos diarios según la práctica clínica habitual en pacientes españoles en diálisis. El perfil de seguridad fue similar al observado en la población internacional con una mayoría de eventos adversos de intensidad leve/moderada.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma (Glattbrugg, Suiza).

Conflicto de intereses

Pablo Molina ha recibido honorarios por conferencias de Abbot, Amgen, Fresenius-Kabi, Nutricia, Sanofi y Vifor/Fresenius-Renal Pharma, así como por consultorías de Palex y Vifor/Fresenius-Renal Pharma. Nuria García Fernández ha recibido ayuda para formación de Vifor Pharma y

ha participado en reuniones de asesoría científica de Mundipharma. Alejandro Martín Malo ha recibido honorarios por conferencias y consultorías de Medtronic, Vifor Pharma, AstraZeneca y Astellas. Roser Peiró Jordán es una empleada de Vifor Pharma. Jorge Cannata-Andía ha recibido becas de viaje de Vifor Pharma. El resto de los autores declara no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Carla Granados de Trialance SCCL ha asistido en la preparación del manuscrito.

Anexo A. Investigadores que forman parte del grupo VERIFIE español

Prof. Mariano Rodríguez, Dr. Jesús Grande Villoria, Dra. Ana Blanco Santos, Dr. Rafael García Maset, Dra. Pilar Sánchez Pérez, Dra. Fabiola Dapena Vielba, Dr. Juan Manuel Díaz Gómez, Dra. María Cruz Cid Parra, Dra. Laura Fuentes, Dra. M.^a Paz Alcaide, Dr. Jesús Calviño Varela, Dra. M.^a José Fernández Reyes, Dr. Emilio Gonzáles Parra, Dra. Rosa María Ruiz Calero, Dr. Pedro Abaigar, Dra. Josefa Galán González, Dr. Alejandro Pérez Alba, Dra. Adoración Martínez Losa, Dra. Mercedes Salgueira, Dra. Delfina Yetman Almiron, Dr. Juan Manuel Buades Fuster, Dra. Meritxel Ibernón Vilaron, Dr. José María Portolés Pérez, Dr. César Remón Rodríguez y Dr. José Luis Lerma.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2021.04.015](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.04.015).

BIBLIOGRAFÍA

- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74:148–57 [consultado 20 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.
- Sprague SM, Floege J. Sucroferric oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:1137–48, <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2018.1491548>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176>.
- Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl. 2:18–21.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1–59.
- Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, De Francisco ALM, Martínez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorders in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D). *Nefrologia*. 2011;31 Suppl. 1:3–32.
- Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al., COSMOS Group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: The COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1542–51.
- Hutchison AJ, Smith CP, Brenchley PEC. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:578–89.
- Bover Sanjuán J, Navarro-González JF, Arenas MD, Torregrosa J-V, Tamargo Menéñez J, Martín de Francisco AL, et al. Pharmacological interactions of phosphate binders. *Nefrologia (Engl Ed.)*. 2018;38:573–8.
- Barreto FC, De Oliveira RA, Oliveira RB, Jorgetti V. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:2627–40.
- Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos W-J, Covic A, Ferreira AL, et al. COSMOS: The dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1922–35.
- Wilhelm M, Gaillard S, Rakov V, Funk F. The iron-based phosphate binder pa21 has potent phosphate binding capacity and minimal iron release across a physiological pH range in vitro. *Clin Nephrol*. 2014;81:251–8.
- VELPHORO (sucroferric oxyhydroxide). Highlights of prescribing information [acceso Feb 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205109s006lbl.pdf.
- VELPHORO (sucroferric oxyhydroxide). Summary of product characteristics [acceso Feb 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velphoro-epar-product-information.en.pdf>.
- Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EMF, Gaillard S, et al., PA21 Study Group. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int*. 2014;86:638–47.
- Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann J FE, Rastogi A, Spinowitz A, et al., Sucroferric Oxyhydroxide Study Group. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1037–46.
- Kalantar-Zadeh K, Parameswaran V, Ficociello LH, Anderson L, Ofsthun NJ, Kwoh C, et al. Real-world scenario improvements in serum phosphorus levels and pill burden in peritoneal dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Am J Nephrol*. 2018;47:153–61.
- Coyne DW, Ficociello LH, Parameswaran V, Anderson V, Vemula S, Ofsthun NJ, et al. Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: A retrospective analysis of pharmacy data. *Clin Nephrol*. 2017;88:59–67.
- Gray K, Ficociello LH, Hunt AE, Mullon C, Brunelli SM. Phosphate binder pill burden, adherence, and serum phosphorus control among hemodialysis patients converting to sucroferric oxyhydroxide. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:1–8.
- Gutekunst L. An update on phosphate binders: A dietitian's perspective. *J Ren Nutr*. 2016;26:209–18, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2016.01.009>.
- Vervloet MG, Boletis IN, De Francisco ALM, Kalra PA, Ketteler M, Messa P, et al. Real-world safety and effectiveness of sucroferric oxyhydroxide for treatment of hyperphosphataemia in dialysis patients: A prospective observational study. *Clin Kidney J*. 2021;14:1770–9.
- Al Salmi I, Larkina M, Wang M, Subramanian L, Morgenstern H, Jacobson SH, et al. Missed hemodialysis treatments:

- International variation, predictors, and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2018;72:634-43, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.019>.
23. Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:280-9.
 24. Covic AC, Floege J, Ketteler M, Sprague SM, Lisk L, Rakov V, et al. Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1363-72.
 25. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephrology.* 2017;22:293-300.
 26. Fissell RB, Karaboyas A, Bieber BA, Sen A, Li Y, Lopes AA, et al. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: Findings from the DOPPS. *Hemodial Int.* 2016;20:38-49.
 27. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, De Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1089-96.
 28. Arenas Jiménez MD, Navarro González JF. How to improve adherence the captors of phosphorus on hemodialysis: Experience in real life with sucroferric oxyhydroxide. *Nefrología.* 2020;40:640-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.011>.
 29. Arenas MD, Malek T, Álvarez-Ude F, Gil MT, Moledous A, Reig-Ferrer A. Captors del fósforo: preferencias de los pacientes en hemodiálisis y su repercusión sobre el cumplimiento del tratamiento y el control del fósforo. *Nefrología.* 2010;30:522-30.
 30. Arenas Jiménez MD, Parra Moncasi E, Álvarez-Ude Cotera F. A strategy based on patient preference improves the adherence and outcomes of phosphate binders in hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2017;88:1-11.