

## Cambios en el perfil lipídico de pacientes en hemodiálisis tras la administración del nuevo quelante sevelamer (Renagel®)

D. Prados, J.G. Hervás, C.J. Hornos, M. Manjón, A. Navas, J. García-Valdecasas, M.J. Espigares, G. Balagué, A. Barón, S. Cerezo

### CHANGES IN THE LIPID PROFILE OF HAEMODIALYSIS PATIENTS FOLLOWING THE ADMINISTRATION OF THE NEW CHELATING AGENT SEVELAMER (RENAGEL®)

**Summary.** Background. Short-term studies have suggested that sevelamer hydrochloride is an effective phosphate binder in haemodialysis patients, and may produce favourable changes in the lipidic profile. Patients and methods. To determine the effectiveness of sevelamer hydrochloride in 51 adult patients with end-stage renal disease on haemodialysis, and compares it with a standard calcium-based phosphate binder (calcium acetate). Drug related changes in the concentration of serum phosphorus, calcium  $\times$  phosphate product and total cholesterol, low and high-density lipoprotein cholesterol concentrations were the major outcomes of interest. Results. Treatment with sevelamer was associated with a mean change in serum phosphorus and calcium  $\times$  phosphate product. Serum levels total cholesterol and LDL-cholesterol decreased by. Drug-related adverse events were infrequent and most were of mild intensity. Conclusions. Sevelamer is a safe effective phosphate binder that leads to significant improvements in the calcium  $\times$  phosphate product and lipidic profile of haemodialysis patients. [SEDYT 2003; 24: 23-30]  
**Key words.** Calcium. Cholesterol. End-stage renal disease. Haemodialysis. Hyperphosphataemia. Phosphate.

### Introducción

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Cecilio. Universidad de Granada. Granada. España.

Correspondencia:  
Dra. M.<sup>a</sup> Dolores Prados Garrido. Jorge Guillén. 3. E-18140 La Zubia (Granada). E-mail: uclesgarr@hotmail.com

Premio a la segunda mejor comunicación presentada en el Congreso de la SEDYT. Teruel 2002.

© 2003, SEDYT

La hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario son complicaciones bien conocidas, tanto en los pacientes con insuficiencia renal avanzada como en los que se someten a tratamientos con diálisis [1,2]. También sabemos desde hace tiempo que la hiperfosfatemia, además de agravar el hiperparatiroidismo secundario, puede dar lugar a calcificaciones en tejidos blandos [3,4]. Por este motivo, el

control de los niveles de fósforo sérico ha sido uno de los retos con los que nos venimos enfrentando en el tratamiento de la osteodistrofia renal. La hemodiálisis, incluso con membranas de alta permeabilidad y en régimen de alta eficiencia, no es capaz de eliminar todo el fósforo ingerido, por lo que resulta obligada la restricción del mismo en la dieta y el empleo de quelantes del fosfato intestinal [4].

Los primeros quelantes empleados fueron compuestos de aluminio que de-

mostraron ser buenos quelantes, pero podían producir alteraciones óseas, anemia e, incluso, alteraciones neurológicas [3]. Por ello se empezaron a usar las sales cálcicas, acetato y carbonato de calcio. Durante años han demostrado ser unos excelentes quelantes del fósforo, pero pueden dar lugar al desarrollo frecuente de hipercalcemia. Recientes estudios han comprobado que el aumento del producto fosfo-cálcico se asocia con un aumento de la mortalidad en diálisis [4]. Además, se tiene la evidencia reciente de un grupo de pacientes jóvenes sometidos a hemodiálisis y estudiados mediante una tomografía computarizada especial, en los que pudo apreciarse la existencia de calcificaciones coronarias relacionadas con los aumentos de la fosforemia y del producto calcio-fósforo [5]. Por ello cobra consistencia la idea de que al menos una buena parte de la mortalidad de los pacientes en diálisis podría atribuirse al trastorno del metabolismo del calcio y del fósforo.

No debemos olvidar que la causa más frecuente de muerte en los pacientes en hemodiálisis es la cardiovascular, lo cual se ha atribuido a la progresión rápida de la aterosclerosis durante el tiempo de permanencia en diálisis [6]. Por ello es también importante actuar sobre los factores de riesgo para la formación de la placa aterosclerótica, como el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL y los triglicéridos, si queremos disminuir la mortalidad de origen cardiovascular.

Desde hace poco tiempo se dispone de un nuevo quelante, el sevelamer, libre de calcio y aluminio, no absorbible y que en estudios previos, tanto preclínicos como

clínicos, ha demostrado su eficacia y seguridad en el control adecuado de los niveles de fósforo sérico y su capacidad de mejorar el perfil lipídico. Ambos efectos pueden ser muy beneficiosos en los pacientes en diálisis.

El objetivo de este trabajo es valorar la efectividad del control de la hiperfosforemia en hemodiálisis con sevelamer frente a acetato cálcico y, particularmente, estudiar los cambios en el perfil lipídico en los mismos pacientes.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Elegimos a aquellos pacientes que, tras un período de lavado de 15 días, tenían un fósforo sérico superior a 6 mg/dL. Incluimos a todos los que eran mayores de 18 años, en hemodiálisis al menos durante tres meses, y en tratamiento con metabolitos de la vitamina D o quelantes de forma estable al menos en el último mes. Excluimos a todos los pacientes que presentaban, tras el período de lavado, un fósforo sérico inferior a 6 mg/dL. Además, se excluyó a los que habían tenido cirugía o alteraciones gastrointestinales importantes, y a aquellos que presentaban hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus descontrolada.

### Protocolo de estudio

Se dividieron los pacientes en dos grupos de forma aleatoria. El primero, o grupo A, recibió sevelamer como quelante; el segundo, o grupo B, se trató con acetato cálcico. El sevelamer venía en forma de cápsulas, con 403 mg de principio activo

**Tabla I.** Dosis inicial de quelante en función de los niveles de fósforo sérico.

Nivel de p	Dosis inicial de sevelamer	Dosis inicial de acetato
6-7,5 mg/dL	2 cápsulas tres veces al día	2 cápsulas tres veces al día
7,5-9 mg/dL	3 cápsulas tres veces al día	3 cápsulas tres veces al día
>9 mg/dL	4 cápsulas tres veces al día	4-5 cápsulas tres veces al día

cada una, y el acetato cálcico, también en cápsulas, con 500 mg de principio activo.

La dosis que recibieron los pacientes estuvo en función de las cifras de fósforo sérico que presentaron tras el período de lavado (Tabla I). Las dosis recibidas al inicio del estudio se ajustaron mensualmente según los datos analíticos.

Hicimos un seguimiento de seis meses y mensualmente se determinaron a todos los pacientes los marcadores del metabolismo óseo (calcio y fósforo séricos, fosfatasa alcalina y PTH-intacta), los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos), y los relacionados con la calidad de diálisis y los parámetros nutricionales (Kt/V –fórmula de Gotch–, n-PCR, TAC y albúmina).

Realizamos una primera analítica previa al lavado, otras tras el período de lavado de dos semanas y, posteriormente, una cada cuatro semanas, una vez iniciado el tratamiento, hasta realizar un seguimiento de 22 semanas.

#### Método estadístico

Comparamos las características basales de cada grupo utilizando el test exacto

de Fisher o el test de Wilcoxon, según el tipo de variable. Para estudiar la relación existente entre las distintas variables en cada paciente, y en las seis determinaciones realizadas a lo largo de 22 semanas, se aplicó el test de la t de Student para elementos apareados. Utilizamos el análisis de la varianza para comparación de ambos tratamientos. Hemos considerado que nuestros resultados eran significativos si  $p < 0,05$ . Todo el estudio estadístico se ha efectuado con el programa SPSS 10.

#### Resultados

De un total de 61 pacientes seleccionados cumplieron los criterios de inclusión 51 pacientes. Diez pacientes no terminaron el estudio. Las causas de abandono fueron: cuatro por *exitus*, uno por trasplante, uno por presentar un bezoar gástrico –aunque sin evidencia de que fuera debido al tratamiento– y cuatro por incumplimiento del protocolo. El estudio lo terminaron 41 pacientes.

Los dos grupos estudiados no presentaban diferencias significativas en cuanto a sus características generales se refiere (Tabla II).

Encontramos una disminución significativa de las cifras de fósforo sérico (Fig. 1) y del producto fosfocálcico con el sevelamer de forma similar a la que hallamos con el acetato cálcico. La fosfatasa alcalina total y el calcio sérico no presentaban cambios significativos a lo largo de los seis meses de seguimiento, y la PTH-intacta disminuía de forma significativa y semejante en ambos grupos.

En cuanto al perfil lipídico (Fig. 2), encontramos una disminución significativa del colesterol total y del colesterol LDL con el sevelamer. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una cifra media de colesterol total de  $183,05 \pm 44,05$  mg/dL, y al final era de  $154,87 \pm 31,77$  mg/dL. En cuanto al colesterol LDL, pasaron de tener  $107,1 \pm 41,28$  mg/dL a  $85,8 \pm 25,85$  mg/dL. Esta disminución ya fue significativa tras el primer mes de tratamiento ( $p=0,001$ ) (Figs. 3 y 4) para ambas variables. Ni el colesterol total ni el colesterol LDL se modificaron sustancialmente en los pacientes que tomaron acetato cálcico como quelante (Figs. 3 y 4). Pudimos observar una cierta tendencia al aumento de las cifras de colesterol HDL con el sevelamer, aunque en los seis meses de seguimiento no llegó a ser significativa. No observamos cambios en ninguno de los dos grupos en lo que respecta a los triglicéridos (Tablas III y IV).

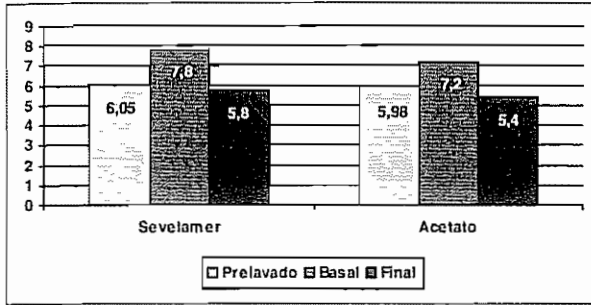
En cuanto a los efectos adversos, fueron leves y similares en ambos grupos; sobre todo se relacionaron con el área gastrointestinal, tales como dispepsia gástrica, diarrea y un caso de bezoar gástrico, que se excluyó del estudio por precaución, sin tener evidencia de que fuera por el sevelamer. Respecto a los episodios de hipercalcemia transitoria, fueron más frecuentes en el grupo tratado con acetato cálcico, aunque la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa (Tabla IV).

## Discusión

Por primera vez disponemos en el mercado español de un quelante que no con-

**Tabla II.** Características generales de los pacientes divididos por grupos (media  $\pm$  DE).

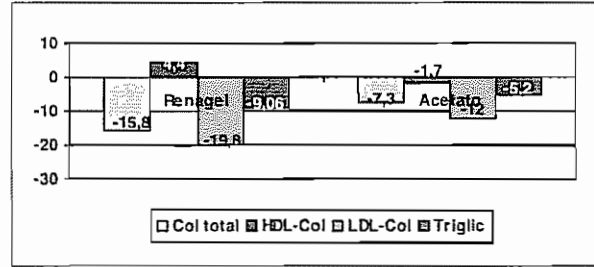
	Sevelamer (n= 18)	Acetato (n= 22)	p
Edad (años)	59,28 $\pm$ 11,69	61,32 $\pm$ 17,66	NS
Sexo (% mujeres)	38,9	40,9	NS
Causas de enfermedad renal (%)			
Glomerular	22,2	13,6	
Intersticial	16,7	13,6	
Quística	5,6	9,2	
Diabetes	16,7	13,6	NS
Vascular	11,1	18,2	
No filiada	22,2	27,3	
Otras	5,6	4,5	
Tiempo en diálisis (meses)	58,76 $\pm$ 53,49	55,59 $\pm$ 45,51	
Quelante utilizado (%)			
Acetato cálcico	79	80	NS
Carbonato cálcico	21	20	NS
Calcio en baño de diálisis (%)			
2,5 mEq/L	78	80	NS
3 mEq/L	22	20	NS
Paratiroidectomía (%)	10,53	9,09	NS
Tratamiento con vitamina D (%)	68,42	72,72	NS
KtV	1,2 $\pm$ 0,16	1,12 $\pm$ 0,13	NS
n-PCR	1,01 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,03	NS
TAC	89,2 $\pm$ 1,8	88,7 $\pm$ 1,9	NS
Albúmina	3,79 $\pm$ 0,4	3,91 $\pm$ 0,48	NS
Calcio	9,84 $\pm$ 1,16	9,87 $\pm$ 1,19	NS
Fósforo	6,05 $\pm$ 1,101	5,98 $\pm$ 1,02	NS
Ca $\times$ P	59,53 $\pm$ 15,4	59,02 $\pm$ 14,72	NS
FA	230,11 $\pm$ 78,1	226,82 $\pm$ 93,8	NS
PTH-intacta	479,14 $\pm$ 288,54	501,96 $\pm$ 303,9	NS
Colesterol total	187,8 $\pm$ 44,06	171,8 $\pm$ 35,74	NS
Colesterol HDL	43,9 $\pm$ 12,4	48,9 $\pm$ 17,3	NS
Colesterol LDL	110,8 $\pm$ 40,39	101,4 $\pm$ 27,07	NS
Triglicéridos	144,4 $\pm$ 22,18	134,77 $\pm$ 15,1	NS
Tratamiento hipolipemiente	3 (15,8%)	3 (13,6%)	NS



**Figura 1.** Evolución del fósforo sérico en cada grupo expresado mediante la media aritmética previamente al periodo de lavado, tras el periodo de lavado y al final del seguimiento.

**Tabla III.** Cambios en el perfil lipídico en cada uno de los grupos. Modelo ANOVA para comparación de dos tratamientos diferentes (significación:  $p \leq 0,05$ ).

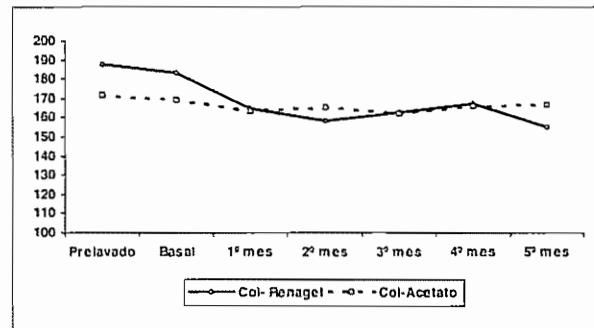
	Sevelamer	Acetato cálcico	p
<b>Colesterol total</b>			
Basal	183,05 ± 44,05	168,95 ± 35,74	
Final	154,87 ± 31,77	156,65 ± 26,35	
Cambio	-28,18	-12,3	0,001
<b>Colesterol HDL</b>			
Basal	42,67 ± 12,4	47,5 ± 17,3	
Final	44,6 ± 17,08	46,75 ± 18,17	
Cambio	1,93	-0,75	0,261
<b>Colesterol LDL</b>			
Basal	107,1 ± 40,39	99,7 ± 23,58	
Final	85,8 ± 25,85	87,68 ± 22,84	
Cambio	-21,3	-12,02	0,001
<b>Triglicéridos</b>			
Basal	144,41 ± 91,46	134,77 ± 70,82	
Final	131,33 ± 67,32	128,05 ± 60,46	
Cambio	-13,08	-6,72	0,171
<b>Albúmina</b>			
Basal	3,8 ± 0,4	3,9 ± 0,4	
Final	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,3	
Cambio	0,1	0	0,657



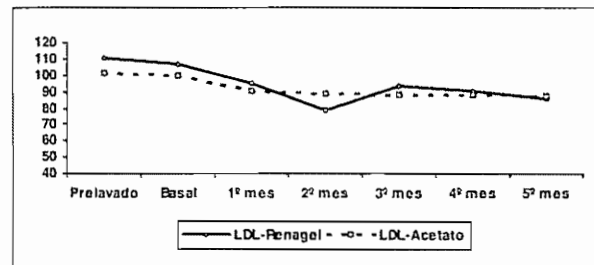
**Figura 2.** Cambio en el perfil lipídico de nuestros pacientes en cada uno de los grupos estudiados, expresado mediante el porcentaje de cambio (significación:  $p \leq 0,05$ ).

**Tabla IV.** Efectos secundarios.

	Sevelamer	Acetato	p
Dispepsia	7 (38,9%)	8 (36,4%)	NS
Diarrea	2 (11,1%)	1 (4,5%)	NS
Estreñimiento	1 (5,5%)	1 (4,5%)	NS
Otros: bezoar gástrico	1 (5,5%)	0	NS
Hipercalcemia transitoria	9 (7,14%)	15 (8,93%)	NS



**Figura 3.** Evolución del colesterol total en cada grupo y en los seis meses de seguimiento, expresado mediante la media aritmética.



**Figura 4.** Evolución del colesterol LDL en cada grupo y en los seis meses de seguimiento, expresado mediante la media aritmética.

tiene calcio ni aluminio. El sevelamer ha demostrado en trabajos previos su capacidad para disminuir los niveles de fósforo sérico sin producir hipercalcemia [3,7-10]. Sin embargo, es necesario tener más experiencia en el manejo del producto en las distintas situaciones clínicas de enfermedad ósea que aparecen en diálisis, particularmente cuando se emplean metabolitos de la vitamina D y distintas concentraciones de calcio en el dializado, condiciones ambas que pueden influir en los niveles de calcemia. En nuestro estudio hemos querido comparar sus efectos con el del quelante habitualmente empleado en nuestro servicio con anterioridad.

Hemos podido observar que el sevelamer produce una disminución importante de los niveles de fósforo sérico y del producto calcio-fósforo, como previamente se ha descrito [3,7-10]. Esto último podría ser especialmente beneficioso en los pacientes en hemodiálisis si se pudiera demostrar que es capaz de disminuir la mortalidad [4]. Igualmente se comprobó una disminución apreciable de la PTH que, sin duda, evidencia la mejoría del hiperparatiroidismo secundario. El leve aumento de la fosfatasa alcalina que produce el sevelamer se atribuye a su efecto sobre el metabolismo de los ácidos biliares [3]. Aunque los efectos sobre los marcadores del metabolismo óseo sean muy similares a los observados con el acetato cálcico, el sevelamer presenta algunas ventajas, entre ellas, poder intensificar el tratamiento con vitamina D con menor riesgo de hipercalcemia [8].

Al efecto beneficioso sobre la disminución de la mortalidad que se atribuye

al sevelamer, al reducir el producto calcio-fósforo y las calcificaciones en las arterias coronarias [2,3], podría sumarse el efecto favorable sobre el perfil lipídico. Se conoce que los pacientes en diálisis tienen una aterosclerosis acelerada que podría asemejarse a personas de la población general con 20 años más de edad [11]. Se desconocen las razones de esta situación, en la que podrían estar implicados numerosos factores, y en particular resulta difícil evaluar el papel de los niveles de colesterol, influidos como sabemos por el estado de nutrición. A este propósito es interesante que nuestros pacientes presentaran una disminución del colesterol sin que hubiera cambios significativos en la albúmina, la n-PCR o la TAC, lo que parece excluir que se puedan atribuir a un empeoramiento nutricional.

Además, la reducción del colesterol LDL en cerca de un 20 %, similar a la descrita por otros autores, es muy semejante a la que se obtiene con las estatinas, que se consideran agentes eficaces para prevenir las complicaciones y mejorar la mortalidad cardiovascular [12,13]. Nuestros datos revelan también una tendencia, pero sin significación estadística, al aumento de colesterol HDL, que de confirmarse en futuros estudios vendría a añadir otro efecto beneficioso a la mejoría del perfil lipídico. Así pues, el sevelamer parece tener propiedades muy interesantes en orden a prevenir el desarrollo de ateromatosis en los pacientes de diálisis [3]. Incluso en un trabajo reciente se refiere que el sevelamer es capaz de disminuir los riesgos de hospitalización, sin que sepamos por el momen-

to en qué medida es posible atribuirlo a la disminución de las complicaciones vasculares [14].

En síntesis, los interesantes efectos del sevelamer sobre el metabolismo lipídico le confieren el rango de fármaco útil para mejorar el riesgo cardiovascular, y no sólo como quelante capaz de disminuir el fósforo sérico sin aumentar la sobrecarga de

calcio [15]. Desconocemos por el momento cuál de sus dos efectos —sobre el metabolismo mineral y lipídico— puede explicar mejor la disminución de la morbilidad de causa cardiovascular que se le atribuye [4], aunque podría ser una suma de ambos. Pensamos que se necesitan nuevos estudios clínicos y de investigación básica que sean capaces de aclarar todos estos aspectos.

### Bibliografía

1. Slatopolsky E, Burke SK, Dillon M. RenaGel, a nonabsorbed calcium and aluminium-free phosphate binder, phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
2. Chertow G, Burke S, Dillon M, Slatopolsky E. Long term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium  $\times$  phosphate profile on haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transp* 1999; 14: 2907-14.
3. Bleyer A, Burke S, Dillon M, Garrett B, Kant S, Lynch D, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with for the treatment of calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 694-701.
4. Block G, Hulbert T, Levin N, Port F. Association of serum phosphorus and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
5. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon CH, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
6. Gómez-Alamillo C. Riesgo cardiovascular en la insuficiencia renal crónica. Su papel en la supervivencia de la población en diálisis. *Revista de Diálisis y Trasplante* 1999; 20.
7. Burke SK, Slatopolsky E, Goldberg D. RenaGel<sup>®</sup>, a novel calcium and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transp* 1997; 12: 1640-4.
8. Chertow G, Burke S, Lazarus M, Stenzel K, Wonbolt D, Goldberg D, et al. Polyallylamina (Renagel): a non-calcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-71.
9. Goldberg D, Dillon M, Slatopolsky E, Garrett B, Gray J, Marbury T, et al. Effect of Renagel<sup>®</sup>, a non-absorbed, calcium and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transp* 1998; 13: 2303-10.
10. Chertow G, Burke S, Dillon M, Slatopolsky E. for the Renagel study group. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium  $\times$  phosphate product and lipid of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transp* 1999; 14: 2907-14.
11. Bommer J, Strohbeck E, Goerich J, Baehner M, Zuna, I. Arteriosclerosis in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 638-44.
12. Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
13. The Lovastatin Study Group III. A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. *JAMA* 1988; 260: 359-66.
14. Collins AJ, Peter WL, Dalleska FW, Ebben JP, Ma JZ. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 334-41.
15. Hergesell O, Ritz E. Phosphate binders in uraemia: pharmacodynamics, pharmacoeconomics, pharmacoethics. *Nephrol Dial Transp* 2002; 14: 14-7.

*CAMBIOS EN EL PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES EN HEMODIÁLISIS  
TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL NUEVO QUELANTE SEVELAMER (RENAGEL®)*

**Resumen.** Introducción. En los últimos años hemos conocido la efectividad del sevelamer como quelante del fósforo y la mejora del perfil lipídico en hemodiálisis. Pacientes y métodos. Estudiamos a 51 pacientes estables en hemodiálisis y comparamos el efecto quelante del sevelamer con el del acetato cálcico, su metabolismo óseo y el perfil lipídico. Resultados. El sevelamer disminuyó el fósforo y el producto fosfocálcico de forma similar al acetato cálcico, aunque, a diferencia del mismo, mejoró el perfil lipídico, disminuyendo significativamente el colesterol total y el colesterol LDL. Conclusiones. El sevelamer es un fármaco muy efectivo en el control del fósforo y del producto fosfocálcico en los pacientes en hemodiálisis, y además mejora su perfil lipídico. [SEDYT 2003; 24: 23-30]

**Palabras clave.** Calcio. Colesterol. Fósforo. Hemodiálisis. Hiperfosforemia. Insuficiencia renal crónica terminal.