



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



Revisión

Carbonato de sevelámero: un fármaco prometedor

Sylvia Plaza-Romero^a y Montserrat Pouplana-Malagarriga^b

^aDepartamento Médico Genzyme, SL, Madrid, España

^bMedicina Interna. Área 6 de Salud, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de marzo de 2009

Aceptado el 15 de junio de 2009

Palabras clave:

Sevelámero
Fósforo
Calcificaciones

Keywords:

Sevelamer
Phosphorus
Calcifications

RESUMEN

El carbonato de sevelámero es una nueva y prometedora molécula que pronto será comercializada. Se trata de una resina de intercambio aniónico con la misma estructura que el clorhidrato de sevelámero, en la cual el carbonato reemplaza al cloruro como anión. Por tanto, mantiene las propiedades quelantes para el fósforo que recibimos de la dieta y servirá como tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal (IR).

A lo largo del tiempo han ido acumulándose evidencias que demuestran que el sevelámero es tan efectivo como las sales de calcio para el control del fósforo (P), producto calcio fósforo (Ca × P) y la hormona paratiroidea (PTH) en suero, pero sin el riesgo de hipercalcemia que conlleva el uso de los quelantes basados en calcio. El sevelámero ha demostrado que disminuye la progresión de las calcificaciones en pacientes en estadios avanzados de IR. Además, en pacientes mayores de 65 años y con más de 2 años en tratamiento con sevelámero disminuyó significativamente el riesgo relativo de muerte debido a todas las causas, respecto a aquellos pacientes tratados con sales cálcicas²⁸.

Recientemente han aparecido ensayos que demuestran la equivalencia en el control del fósforo¹ entre el carbonato y el clorhidrato de sevelámero pero con mejor comportamiento en el control del bicarbonato sérico y menos efectos secundarios para el carbonato de sevelámero, el comportamiento en cuanto al perfil lipídico es equivalente y todos los niveles de los parámetros se mantienen por debajo de los límites que las Guías K/DOQI² recomiendan.

Por tanto, el carbonato de sevelámero puede tener ventajas añadidas a las que tiene la molécula original.

© 2009 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Sevelamer carbonate: a promising drug

ABSTRACT

Sevelamer carbonate is a promising drug that will soon be released on to the market. This agent is a metal-free cationic hydrogel polymer/resin similar to Sevelamer hydrochloride, in which the hydrochloride anion has been substituted by a carbonate. The molecule binds dietary phosphorus and will be useful in the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease (CKD).

Clinical evidence has accumulated over time, showing that Sevelamer is at least as effective as calcium salts for the control of phosphorus, calcium phosphorus product, and intact parathyroid hormone in blood but that it has a lower risk of producing hypercalcemia than calcium chelates. Sevelamer has been shown to attenuate the progression of vascular calcifications in patients with advanced stages of CKD. In addition, all-cause mortality was significantly lower in patients older than 65 years and in patients treated for more than 2 years with sevelamer compared with those treated with calcium salts²⁸.

Recently, several trials have been published showing the equivalence between sevelamer carbonate and sevelamer hydrochloride molecules¹ in the control of blood phosphorus; however, sevelamer carbonate has been shown to produce better control of phosphatemia and fewer adverse effects. Both drugs have similar effects on lipid profile and are able to maintain all the parameters below the K/DOQI² recommendations.

Therefore sevelamer carbonate provides additional advantages over the original molecule.

© 2009 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sylvia.plaza@genzyme.com (S. Plaza Romero).

Introducción

La prevalencia e incidencia de la insuficiencia renal (IR) se está incrementando en todo el mundo debido al aumento de la expectativa de vida de la población y a la mayor incidencia de enfermedades como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial (HTA)³. En España se sitúa en torno al 22%⁴.

La IR en sus estadios más avanzados tiene entre sus complicaciones la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario, las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, las calcificaciones vasculares y de tejidos blandos, la calcifilaxia y el aumento de la mortalidad⁵.

La mortalidad en los pacientes con IR en estadios avanzados es muy elevada y llega a situarse en torno al 20% al año en los EE. UU. En España este índice se sitúa en torno del 14%, y en su mayoría se debe a eventos cardiovasculares⁶. Entre los factores de riesgo cardiovascular que tienen estos pacientes destaca como factor independiente el aumento del fósforo (P) (> 5,5 mg/dl)⁵, además del aumento del calcio, producto calcio fósforo (Ca * P) y de la parathormona (PTH)⁷ y el descenso de la vitamina D⁸.

La relación entre los valores de P y la mortalidad ha sido bien establecida en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad (sometidos a diálisis), pero también en aquellos con estadios más iniciales y con valores de P > 3,5 mg/dl^{9,10}.

El control del P se inicia mediante una combinación entre una restricción de alimentos que contengan P y un programa adecuado de diálisis, pero ambos son insuficientes para mantener los valores óptimos de P en el organismo. Por este motivo, desde hace tiempo se utilizan captadores del fósforo en pacientes con IR con el fin de eliminar el exceso de P que se ingiere con la dieta.

Existen distintos quelantes del fósforo, como las sales cálcicas, que han sido ampliamente utilizadas, pero esta fuente exógena de calcio, unida a la menor capacidad de filtración del riñón, el uso concomitante de vitamina D, la enfermedad de bajo remodelado óseo y el calcio del dializado pueden conducir a hipercalcemia.

También se han utilizado sales de aluminio y magnesio, actualmente en desuso por su potencial toxicidad.

El sevelámero ha sido la primera molécula libre de metales y calcio en el mercado que fue aprobada en España para el tratamiento de la hiperfosfatemia. Muy pronto aparecerá una nueva molécula con la misma estructura que el sevelámero pero en la que se ha sustituido el anión HCl por un grupo carbonato.

Esta revisión pretende ser una valoración del sevelámero a través de los distintos trabajos, centrándonos en la eficacia, la tolerabilidad, las recomendaciones sobre su uso y el futuro de la molécula.

Eficacia

Existen numerosos trabajos que han evaluado la eficacia clínica del sevelámero.

La eficacia se establece a partir de los diferentes resultados positivos a corto y largo plazo que el sevelámero tiene en los pacientes afectados de IR.

La mayoría de los estudios establecen la eficacia en comparación con los quelantes basados en calcio (bien con acetato o carbonato cálcico). Hoy día no hay estudios comparativos con otros quelantes.

Metabolismo óseo mineral

Distintos estudios han medido la eficacia del sevelámero en los distintos parámetros del metabolismo óseo-mineral.

Los resultados en la mayoría de ellos demuestran un control muy similar del fósforo sérico entre el sevelámero y las sales de calcio¹²⁻¹⁷.

En aquellos estudios de mayor duración, como los realizados por Braun et al¹⁵ y Chertow et al^{16,17} (Treat to Goal [TTG]), se consiguen valores de P < 5,5 mg/dl.

El único estudio que reporta diferencias significativas en el control del P a favor del acetato cálcico es el CARE¹⁴, con un seguimiento a 8 semanas, si bien existe un sesgo importante debido a la muy baja dosis que recibieron los pacientes asignados al grupo del sevelámero durante la mayor parte del estudio. Por otra parte, había un gran número de pacientes en prediálisis en el grupo del sevelámero y, por tanto, sin dieta restrictiva para el P y esta posible diferencia en las dietas no es recogida en el estudio. En el estudio de extensión del CARE a 52 semanas la diferencia en el control del P no se corrobora¹⁸.

En los distintos estudios, se observa al final del seguimiento, un calcio sérico significativamente más bajo en el grupo tratado con sevelámero respecto al tratado con sales cálcicas. Durante el tratamiento con sevelámero, las cifras de calcio no se modifican o lo hacen muy poco^{12,13,17}. Por el contrario, con las sales cálcicas esta cifra se incrementa hasta 0,8 mg/dl.

Durante el seguimiento de los pacientes hubo significativamente menos pacientes que experimentaron hipercalcemia en el grupo tratado con sevelámero comparados con aquellos que recibieron sales cálcicas.

Tanto en ensayos a corto como a largo plazo el sevelámero fue igual de efectivo en el control del Ca x P que las sales cálcicas, reduciendo los valores basales de éste^{12-15,17} y alcanzando cifras semejantes tras el seguimiento.

Algunos estudios demuestran que la terapia con sevelámero logró un control de la iPTH parecido al del acetato cálcico, reduciendo sus valores respecto al valor basal^{12,14,16}. En otros estudios^{13,15}, el sevelámero incrementó los valores basales de PTH intacta (i-PTH) mientras que el carbonato cálcico condujo a una supresión de la iPTH. En el TTG¹⁷ los valores de iPTH bajaron del objetivo marcado por las Guías K/DOQI más frecuentemente y de manera significativa en los pacientes tratados con sales cálcicas a pesar de que el protocolo establecía la reducción o el cese de tratamiento con vitamina D cuando la iPTH bajara de 150 pg/ml. Es curioso observar que el tratamiento con vitamina D se redujo a partir de la semana 12 en el grupo de pacientes con sales de calcio en la misma medida que se incrementó en el del sevelámero.

Para aquellos pacientes nuevos en hemodiálisis, el sevelámero es igual de efectivo¹⁹ en el control del P, Ca x P y la iPTH que las sales cálcicas, durante un seguimiento de 18 meses; sin embargo, los valores de calcio corregido fueron significativamente menores en el grupo de sevelámero. Los episodios de hipercalcemia fueron menores en el grupo del sevelámero.

Calcificaciones vasculares

En la actualidad existen numerosos estudios que evalúan el papel de los quelantes en la aparición y la progresión de calcificaciones vasculares.

El papel de las calcificaciones vasculares en los pacientes con IR ha sido ampliamente debatido pero hoy día hay suficientes evidencias que relacionan su presencia con aumento de la morbimortalidad²⁰⁻²⁴ (fig. 1)

En varios estudios se ha demostrado que el tratamiento durante más de 2 años con sevelámero no se asoció con progresión de las calcificaciones, tanto aórticas como coronarias, medidas mediante el coeficiente Agatston determinado por tomografía de haz de electrones^{13,15,17}. Se obtuvieron resultados parecidos cuando se emplean otros coeficientes de valoración de calcificaciones, como ocurre en el TTG.

En el estudio RIND¹⁹, realizado durante 18 meses, se demostró que los pacientes tratados con sales cálcicas desarrollaron 11 veces más calcificaciones, tanto aórticas como coronarias, que los pertenecientes al grupo en tratamiento con sevelámero, en el cual no se observaban diferencias significativas respecto a las calcificaciones basales. Las diferencias fueron significativas en todos los puntos de corte a favor del sevelámero.

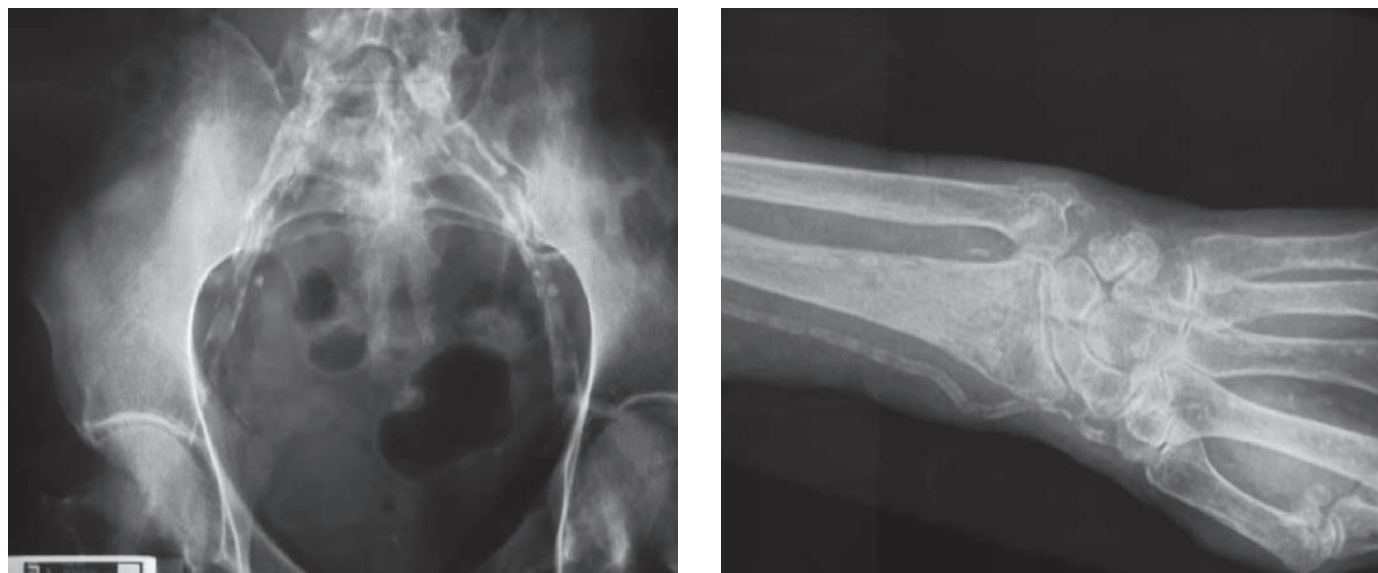


Figura 1. Radiografías en que se observan importantes calcificaciones en las arterias ilíacas y radial. (Cortesía del Dr. J. Bover.)

Un grupo numeroso de estudios ha venido a corroborar que los pacientes tratados con sales cálcicas incrementan significativamente las calcificaciones respecto a las basales y respecto al grupo tratado con sevelámero, tanto en arterias coronarias como en la aorta^{16,17,24}.

En el CARE II¹⁸ no se encontraron diferencias significativas entre el aumento de las calcificaciones entre los dos quelantes tras 12 meses de tratamiento. Hay que recordar que los pacientes estaban tomando de forma concomitante estatinas.

En el RIND II²⁴ se encontró una correlación entre el grado de calcificación cardiovascular y la mortalidad; la diferencia era significativa a partir de los 2 años de seguimiento.

El mecanismo por el que el sevelámero puede disminuir la progresión de las calcificaciones no está establecido, pero recientemente se ha publicado un estudio que relaciona el sevelámero con un incremento de la fetuína A y la disfunción endotelial en pacientes en prediálisis. La fetuína A es el mayor inhibidor de la calcificación vascular y su disminución se ha asociado con un incremento en la mortalidad cardiovascular²⁵. Al igual que en este caso, existen teorías que implican al efecto hipolipemiante del sevelámero, así como el conjunto de sus efectos pleiotrópicos, o incluso, simplemente la ausencia de carga de calcio como el factor determinante para la no progresión de las calcificaciones.

Efectos pleiotrópicos

Tal como se ha demostrado en diferentes estudios, el sevelámero reduce los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad a corto y largo plazo, de manera significativa, respecto a los valores basales, en los pacientes en hemodiálisis^{12,16,17}. Este efecto no se ha contemplado con otros tipos de quelantes.

Además, el sevelámero tiene propiedades antiinflamatorias, disminuyendo la proteína C reactiva y otros marcadores, a diferencia de los quelantes cálcicos como ya recogían Chertow et al^{16,17}, Ferramosca et al²⁶ y más recientemente Shantouf et al²⁷.

Supervivencia y morbilidad

Cada vez son más los estudios que avalan la mayor supervivencia de los pacientes tratados con sevelámero en comparación con aquellos tratados con sales cálcicas.

En el estudio RIND II, realizado con una media de seguimiento de 44 meses en pacientes nuevos en hemodiálisis, se observaron dife-

rencias muy significativas en la mortalidad a favor del grupo tratado con sevelámero; las diferencias comienzan a ser importantes a partir de los 2 años²⁴.

Posteriormente, en el estudio DCOR, realizado en pacientes prevalentes en hemodiálisis, se corroboran los resultados de supervivencia en los pacientes tratados durante más de 2 años con sevelámero y en pacientes mayores de 65 años, con una reducción del riesgo de muerte del 23%. Las diferencias en los menores de 65 años no resultaron significativas; en este caso la disminución del riesgo de muerte se situó en el 7% (*hazard ratio* [HR] = 0,93; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79-1,1)²⁸.

Más recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo que avala los resultados de los anteriores análisis, en el que se sitúa la reducción de riesgo de muerte para los pacientes tratados con sevelámero en torno al 30% en comparación con los sujetos tratados con sales cálcicas²⁹.

En cuanto a las hospitalizaciones, en el DCOR²⁸ no se encontraron diferencias significativas en el número de hospitalizaciones por paciente y año entre los pacientes tratados con sevelámero y los tratados con calcio, si bien se observó una fuerte tendencia a la reducción de éstas, que fue más significativa entre los mayores de 65 años.

Tolerabilidad y seguridad

El sevelámero es bien tolerado, como se demuestra en la mayoría de los estudios clínicos en los que ha participado, con unos efectos adversos similares a los producidos por las sales de calcio, tanto a corto como a largo plazo. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran, para los dos grupos, los gastrointestinales^{12-18,30}.

No se han reportado efectos adversos graves o muy graves relacionados con sevelámero.

Recomendaciones sobre el uso de sevelámero

Las evidencias indican que la hiperfosfatemia y el aumento del Ca × P están relacionados con el aumento de calcificaciones vasculares y de tejidos blandos en los pacientes en diálisis, lo que conduce a un aumento de la morbimortalidad, como hemos señalado anteriormente.

Por otra parte, el aumento de la carga de calcio asociado al uso de quelantes cálcicos es otro factor de riesgo añadido para la calcificación vascular^{3,31-33}. Se considera que este tipo de quelante aporta de 1 a 3 g/día de calcio al paciente³.

Las Guías K/DOQI² recomiendan el uso de sevelámero o quelantes cálcicos como primera línea de tratamiento para pacientes con IR avanzada en diálisis, pero si el calcio sobrepasa los 10,2 mg/dl, la iPTH baja de 150 pg/ml y/o existen calcificaciones vasculares severas o de tejidos blandos, el sevelámero se considera la primera opción terapéutica.

Las Guías de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)³⁴ reconocen la ventaja en la supervivencia a favor del sevelámero respecto de las sales cálcicas y proponen un algoritmo de tratamiento basado en los valores de fosfatemia, en el cual en pacientes en estadios avanzados de IR, sometidos a diálisis, se propone el uso de quelantes no cálcicos cuando el P < 5 mg/dl y el calcio sérico está por encima del rango de la normalidad (8,4-9,5 mg/dl), y en las situaciones en el que la fosfatemia se eleva por encima de 5 mg/dl, aumentar la dosis de éstos, independientemente de las cifras de calcio.

En las Guías KDIGO³⁵ se recomienda el uso de quelantes no cálcicos como sevelámero en todos los pacientes con hiperfosfatemia, a excepción de aquellos sin hipercalcemia, sin evidencia clínica o radiológica de calcificación vascular o de tejidos blandos o con una iPTH persistentemente por encima de 150 pg/ml, en los que podrían usarse quelantes basados en calcio.

Recientemente Frazao³⁶ ha publicado unos algoritmos de tratamiento para los pacientes con IR en estadio que vienen a resumir todos los anteriormente propuestos y en los que el sevelámero aparece como fármaco de primera línea de elección en el caso de hiperfosfatemia > 5,5 mg/dl e iPTH < 150 pg/ml, independientemente de la cifra de calcio. En el caso de valores de iPTH entre 150 y 300 pg/ml, cuando el calcio sea > 8,4 mg/dl, recomienda asociar sevelámero a suplementos de calcio, y vitamina D cuando la iPTH sea entre 150 y 300 o > 300 pg/ml y el calcio sea < 8,4 mg/dl. En el supuesto de iPTH > 300 pg/dl con hipercalcemia asociada, la recomendación sería tratar con cinacalcet asociado a sevelámero si el P está elevado.

Futuro del sevelámero

El futuro de la molécula viene de la mano de la introducción del carbonato de sevelámero, su uso en la hiperfosfatemia asociada a IR como primera línea de tratamiento y su extensión a estadios más precoces de la enfermedad³⁷.

Comienzan a existir estudios en estadio 4 de IR que reportan el beneficio del tratamiento con sevelámero y su influencia en factores pronósticos de morbimortalidad²⁵.

Por otra parte, cada vez existen más trabajos que demuestran la mayor mortalidad asociada a la elevación de P por encima de 3,5 mg/dl en población general^{19,10,38}.

Con todos estos datos, podemos concluir que el sevelámero es y será un referente en el tratamiento de la hiperfosfatemia asociada a IR y muy posiblemente, en un futuro cercano, en la prevención primaria de la morbimortalidad asociada a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral.

Conflicto de intereses

El autor SPR trabaja en el Departamento Médico. El autor MPM trabaja en un organismo sanitario público.

Bibliografía

- Delmez J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of Sevelamer Hydrochloride and Sevelamer Carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2007;68:386-91.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2003;42 Suppl 3:S1-201.
- Baillie GR. Calcium and phosphorus management in chronic kidney disease: challenges and trends. *Formulary.* 2004;39:358-65.

- De Francisco AL, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en centros de atención primaria en España: estudio EROCAP. *Nefrología.* 2007;27:300-11.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-18.
- Goldsmith D et al. Sevelamer Hydrochloride. *Drugs.* 2008;68:85-104.
- Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Out-comes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005;67:1179-87.
- Craver L, Marco MP, Rue M et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stage 1-5 achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1171-6.
- Kestenbaum B, Joshua N, et al. FERUM phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:520-8.
- Tonelli M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005;25.
- Baillie GR, Massry SG. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: an overview. *Pharmacotherapy.* 2005;112:2627-33.
- Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. 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.* 1999;33:694-701.
- Asmus H-G, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1653-61.
- Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: the Calcium Acetate Evaluation (CARE Study). *Kidney Int.* 2004;65:1914-26.
- Braun J, Asmus H-G, Holzer H, et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate; phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol.* 2004;62:104-15.
- Chertow GM, Burke SK, McCarthy JT, et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2003;23:307-14.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:245-52.
- Qunibi W, Moustafa M, Kessler P, et al. Coronary artery calcification in hemodialysis patients: preliminary results from the Calcium Acetate Evaluation-2 (CARE-2) study [abstract plus poster no. TH-P0845]. 39th Annual Meeting and Scientific Exhibition of the American Society of Nephrology: Renal Week; 2006 November 14-19; San Diego.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68:1815-24.
- Guerin A, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *NDT.* 2000;15:1014-21.
- Blacher J, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001;38:939-42.
- London G, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *NDT.* 2003;18:1731-40.
- London G, et al. Arterial Calcifications and Bone Histomorphometry in End-Stage Renal Disease. *JASN.* 2004;15:1943-51.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71:438-41.
- Caglar K, et al. Short term treatment with Sevelamer increases serum Fetuin-A concentration and improves Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease Stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* doi:10.2215.
- Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, et al. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J.* 2005;149:820-5.
- Shantouf R, Budoff MJ, Ahmadi N, Tian J, Flores F, Kalantar-Zadeh K. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008;28:275-9.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of Sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72:1130-7.
- Borzecki AM, Lee A, Wang SW, et al. Survival in end stage renal disease: calcium-carbonate vs. sevelamer. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:617-24.
- Genzyme Corporation. Ttablets (sevelamer hydrochloride) 400 and 800 mg (US prescribing information) [online]. Disponible en: <http://www.com/docs/>
- Hutchison AJ. Improving phosphate-binder therapy as a way forward. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 1:119-24.
- Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int Suppl.* 2004;66 Suppl 90:S25-32.
- Levin NW, Gotch FA, Kuhlmann MK. Factors for increased morbidity and mortality in uremia: hyperphosphatemia. *Nephrol.* 2004;24:396-400.
- Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. Disponible en: <http://www.senefro.org>
- Clinical Guide to Bone and Mineral Metabolism in CKD. Disponible en: <http://www.kdigo.org>
- Frazao JM. Mineral metabolism abnormalities treatment algorithm for stage 5 CKD. *Port J Nephrol Hypert.* 2007;21:61-6.
- Genzyme Corporation. Renvela? (sevelamer carbonate) tablet, film coated for oral use (US prescribing information) [online]. [Accedido 23 Nov 2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/0221271bl.pdf>
- Bellasi E, et al. Serum phosphorus levels are associated with increased mortality in general population. *ASN.* 2007;SU-P0706.