

Efecto hipolipemiante y antiinflamatorio del sevelamer en pacientes en diálisis peritoneal

Rosa Ramos, Francesc Moreso, M. Teresa González, Paqui Gruart, Ferràn Vilarnau y Àlex Andujar, por el grupo Catalano-Balear Peritoneal Diálisis

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Resumen

Introducción: Sevelamer es una resina de intercambio iónico no absorbible que no contiene calcio ni aluminio. Diversos estudios han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes en hemodiálisis, pero poco se sabe de la eficacia y la seguridad de sevelamer en pacientes en diálisis peritoneal (DP).

Pacientes y método: Analizamos sus efectos mediante un estudio transversal en pacientes en DP. Se analizaron los datos de 228 pacientes controlados en 10 unidades de Cataluña y Baleares.

Resultados: En el momento de corte del estudio, un 56 % tomaba clorhidrato de sevelamer y el 44 % no lo tomaba. Los pacientes que recibían sevelamer eran significativamente más jóvenes ($p < 0,01$), llevaban más tiempo en diálisis ($p < 0,01$) y tenían un índice de comorbilidad más bajo ($p < 0,01$). No hubo diferencias respecto al calcio y la paratirina intacta entre los dos grupos, mientras que los tratados con sevelamer tenían un fósforo sérico y un producto calcio-fósforo más elevado. Se observó valores de fósforo $< 5,5$ mg/dl mayormente en los pacientes tratados (el 61 y el 79%; $p < 0,01$). Tanto los valores de colesterol total como los del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad fueron significativamente menores en los pacientes tratados con sevelamer (167 ± 41 y 189 ± 42 mg/dl, respectivamente [$p < 0,0001$]; 90 ± 34 y 109 ± 34 mg/dl,

respectivamente [$p < 0,0003$]). Se observó, a su vez, mejores parámetros de nutrición e inflamatorios en los pacientes tratados con sevelamer (albúmina sérica, 38 ± 5 y 36 ± 4 g/l [$p < 0,01$]; proteína C reactiva, $4,9 \pm 12,8$ y $8,8 \pm 15,7$ mg/l [$p < 0,01$]). Las cifras de bicarbonato fueron menores en los que recibieron sevelamer como tratamiento ($24,0 \pm 3,2$ y $26,7 \pm 3,2$ mmol/l; $p < 0,01$).

Conclusiones: La administración de sevelamer en los pacientes en DP puede tener un importante efecto antiinflamatorio además de mejorar el perfil lipídico y mantener el fósforo en la normalidad, de forma similar a como lo hace en pacientes sometidos a hemodiálisis. En los pacientes tratados se debe monitorizar el bicarbonato de forma estricta.

Palabras clave: Sevelamer. Diálisis peritoneal. Lípidos. Proteína C reactiva.

LIPID-LOWERING AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF SEVELAMER IN PATIENTS UNDER PERITONEAL DIALYSIS

Abstract

Background: Sevelamer hydrochloride is a non-absorbable, aluminium- and calcium-free ion-exchange resin with proven efficacy and safety in hemodialysis patients. However, until now, little information has been available on the efficacy and safety of this molecule in peritoneal dialysis patients.

Patients and method: We analyzed the effects of sevelamer hydrochloride through a cross-sectional study of

Correspondencia: Dra. R. Ramos.
Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n.
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: 30965rrs@comb.es

Recibido el 26-6-2007; aceptado para su publicación el 27-6-2007.

228 patients under peritoneal dialysis in 10 dialysis units in Catalonia and the Balearic Islands (Spain).

Results: At the time of the study, 56 % patients were receiving sevelamer. Patients receiving sevelamer were younger ($p < 0.01$), had been under dialysis for longer ($p < 0.01$) and had a lower Charlson comorbidity index ($p < 0.01$) than patients not receiving this drug. Serum calcium levels and intact parathyroid hormone (i-PTH) levels showed no differences between the 2 groups, while sevelamer-treated patients and higher levels of serum phosphate and calcium-phosphate product. Phosphate levels < 5.5 mg/dl were observed less frequently in patients receiving sevelamer (61 % vs. 79%; $p < 0.01$). Total serum cholesterol (167 ± 41 vs. 189 ± 42 mg/dl; $p < 0.0001$) and low-density lipoprotein cholesterol (90 ± 34 vs. 109 ± 34 mg/dl; $p < 0.0003$) levels were lower in sevelamer-treated patients. Moreover, sevelamer-treated patients displayed higher serum albumin (38 ± 5 vs. 36 ± 4 g/l; $p < 0.01$) and lower C reactive protein (4.9 ± 12.8 vs. 8.8 ± 15.7 mg/l; $p < 0.01$) levels, revealing better nutritional and inflammatory status. Blood bicarbonate levels were lower in patients receiving sevelamer (24 ± 3.2 vs. 26.7 ± 3.2 mmol/l; $p < 0.01$).

Conclusions: Sevelamer hydrochloride treatment may have an anti-inflammatory effect in addition to improving lipid profile and achieving good phosphate levels, similar to those achieved in patients under hemodialysis. We recommend close monitoring of bicarbonate levels in this group of patients.

Key words: *Sevelamer. Peritoneal dialysis. Lipids. C reactive protein.*

Introducción

Sevelamer es una resina de intercambio iónico, no absorbible y que además no contiene calcio ni aluminio¹⁻³. Desde su aparición, diversos estudios han demostrado su eficacia y su seguridad en pacientes sometidos a hemodiálisis⁴⁻⁵. En estos estudios se ha comprobado que, además de ser tan eficaz como los quelantes cálcicos para controlar el fósforo sérico, sevelamer no causa hipercalcemia ni intoxicación por aluminio^{6,7}. Además, se ha comprobado que sevelamer reduce significativamente la media de colesterol total y el de las lipoproteínas de baja densidad

(cLDL)⁴⁻⁷. Los principales efectos adversos con los que se ha relacionado son molestias gastrointestinales y acidosis^{8,9}. En cambio, se sabe poco de la eficacia y la seguridad de sevelamer en pacientes en diálisis peritoneal (DP)¹⁰⁻¹².

Por este motivo, analizamos sus efectos mediante un estudio transversal en pacientes en DP.

Pacientes y método

En septiembre de 2005, en diez unidades de Cataluña y Baleares se llevó a cabo un estudio de corte transversal para evaluar los efectos del clorhidrato de sevelamer en estos pacientes. Se dividió a los pacientes según tomaran o no sevelamer e independientemente de que recibieran otro tipo de quelantes.

Se recogieron las variables demográficas, clínicas, bioquímicas y terapéuticas de todos los pacientes de todas las unidades en el momento del corte. Se evaluó la comorbilidad mediante el índice de Charlson¹³. Las variables recogidas fueron calcio y fósforo sérico, paratirina intacta (PTHi), colesterol total, cLDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, bicarbonato en sangre, aluminio sérico, albúmina y proteína C reactiva séricas. Calcio, fósforo y colesterol se midieron mediante autoanalizadores estándar. La PTHi se analizó mediante inmunorradioanálisis y el bicarbonato se midió en sangre total en todos los centros. Se recogieron también la dosis de diálisis semanal, el calcio del líquido de diálisis y los tratamientos con estatinas u otros quelantes del fósforo de cada uno de los pacientes.

Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba de la χ^2 para comparar variables categóricas y el test de la t de Student para comparar medias de variables cuantitativas con distribución normal. Una regresión logística ajustando las variables de confusión fue utilizada para valorar la relación entre sevelamer y los datos bioquímicos. Se consideró significativo $p < 0,05$.

Tabla I. Datos demográficos

	Sevelamer (n = 128)	Sin sevelamer (n = 100)	p
Edad	52 ± 14	60 ± 14	0,001
Sexo (varones:mujeres)	92:36	61:39	NS
Tiempo en diálisis peritoneal (meses)	26 ± 22	17 ± 17	0,0019
Kt/V total	2,5 ± 0,5	2,6 ± 0,6	NS

Tabla II. Metabolismo calcio-fósforo

	Sevelamer (n = 128)	Sin sevelamer (n = 100)	p
Ca (mg/dl)	9,5 ± 0,7	9,4 ± 0,8	NS
Fosfato (mg/dl)	5,3 ± 1,5	4,6 ± 1,2	< 0,0002
Fosfato < 5,5 mg/dl	61 %	79 %	< 0,0004
Ca × P (mg ² /dl ²)	50 ± 15	43 ± 12	0,0001
Paratirina intacta (pg/ml)	227 ± 252	205 ± 288	NS

Ca: calcio; P: fósforo.

Resultados

Se incluyó los datos de 228 pacientes controlados en diez unidades de Cataluña y Baleares. En el momento de corte del estudio, 128 (56 %) pacientes estaban tomando clorhidrato de sevelamer y 100 no lo tomaban. Los datos demográficos se muestran en la tabla I. Destaca que los pacientes que recibían sevelamer eran significativamente más jóvenes, llevaban más tiempo en diálisis y tenían un índice de comorbilidad más bajo. No hubo diferencias entre el calcio y la PTHi entre los dos grupos, mientras que los pacientes que recibían sevelamer tenían un fósforo sérico y un producto calcio-fósforo más elevado. Se observó cifras de fósforo < 5,5 mg/dl en 78 pacientes tratados con sevelamer y en 79 que no lo recibían (el 61 y el 79 %; $p < 0,01$). De forma similar, el producto calcio-fósforo < 55 mg²/dl² se observó menos frecuentemente en los pacientes tratados con sevelamer (tabla II). No hubo diferencias entre los tratados y los no tratados con sevelamer respecto al tratamiento con que-

lantes cálcicos, y la mayoría de los pacientes en ambos grupos empleaban calcio en el líquido de diálisis de 3,5 mmol/l (el 82 y el 81 %; diferencia no significativa). La dosis semanal de diálisis no fue diferente entre un grupo y otro (tabla I).

Se observó cifras de colesterol total y cLDL significativamente más bajas en los pacientes tratados con sevelamer, pero no hubo ninguna diferencia respecto al cHDL ni los triglicéridos (tabla III). No hubo diferencias respecto al tratamiento con estatinas. Éstas se empleaban en 45 pacientes tratados con sevelamer y en 44 de los que no lo recibían (el 35 y el 44 %; sin diferencias significativas).

Por otro lado, los pacientes tratados con sevelamer presentaban cifras de albúmina sérica significativamente más elevadas (38 ± 5 y 36 ± 4 g/l; $p < 0,01$) y de proteína C reactiva más bajas ($4,9 \pm 12,8$ y $8,8 \pm 15,7$ mg/l; $p < 0,01$). La concentración sanguínea de bicarbonato fue menor en los pacientes que habían recibido sevelamer (24 ± 3 y 27 ± 3 mmol/l; $p < 0,01$). Esto significaba que el 22 % de los pacientes que recibían sevelamer mostraban cifras de bicar-

Tabla III. Perfil lipídico

	Sevelamer (n = 128)	Sin sevelamer (n = 100)	p
Colesterol (mg/dl)	167 ± 41	189 ± 42	0,0001
cHDL (mg/dl)	50 ± 15 (113)	52 ± 16 (71)	NS
cLDL (mg/dl)	90 ± 34 (111)	109 ± 34 (66)	0,0003
Triglicéridos (mg/dl)	151 ± 108	153 ± 86	NS
Estatinas (no/sí)	83/45	56/44	NS

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

Tabla IV. Regresión logística ajustada por edad, meses en diálisis e índice de Charlson

Variable	RR	IC del 95%	p
Fosfato > 5,5 mg/dl	1,83	0,96-3,48	NS
Colesterol total > 200 mg/dl	0,36	0,19-0,7	0,002
HCO ₃ Na sérico < 25	8,5	2,6-27	0,001
Ca × P (mg ² /dl ²) > 55	1,45	0,72-2,82	NS
Proteína C reactiva > 5 (mg/l)	0,72	0,39-1,31	NS
Albumina < 35 (g/l)	0,6	0,31-1,17	NS

Ca: calcio; HCO₃Na: bicarbonato; P: fósforo.

bonato < 22 mmol/l, mientras que sólo un 5 % de los que no lo recibían mostraban tal acidosis.

En un intento de analizar la relación entre el tratamiento con sevelamer y los datos bioquímicos, se realizó una regresión logística ajustada por las variables de confusión (tabla IV). Se observó que ajustando las variables por edad, meses en diálisis e índice de Charlson el tratamiento con sevelamer se asociaba a tener un colesterol total < 200 mg/dl y un bicarbonato sanguíneo < 22 mmol/l, pero no se asoció a hiperfosforemia, un producto calcio-fósforo > 55 mg²/dl², albúmina sérica < 35 g/l ni a proteína C reactiva > 5 mg/l.

Discusión

Diferentes estudios realizados en pacientes en hemodiálisis han demostrado que sevelamer es tan eficaz

como los quelantes cálcicos para reducir la hiperfosforemia y el producto calcio-fósforo de estos pacientes, reduciendo las calcificaciones vasculares y de tejidos blandos^{4,6,7}. Además, sevelamer puede tener un efecto antiinflamatorio añadido al buen control del perfil lipídico en los pacientes sometidos a hemodiálisis.

No obstante, no se han evaluado los efectos de sevelamer en estudios prospectivos y controlados en pacientes en DP. En el presente estudio de corte transversal que representa a nuestra área, se observó que un 56 % de los pacientes en DP están tratados con sevelamer. Para el objetivo del presente estudio, los pacientes fueron divididos en dos grupos según recibieran o no sevelamer, y observamos que ambos grupos no eran comparables en muchas de las variables. Como era de esperar, observamos que los pacientes más jóvenes, con más tiempo en diálisis y menos comorbilidad, eran más propensos a tener hiperfosforemia y, por lo tanto, ser tratados con sevelamer. Teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio, quisimos evaluar en este ensayo no controlado la utilidad y la seguridad de la administración de sevelamer en pacientes en DP.

De acuerdo con las guías clínicas para pacientes en diálisis, el 61 % de nuestros pacientes tratados con sevelamer mostraron un adecuado control del fósforo y el 70 % de los pacientes mostraron también un adecuado control del producto calcio-fósforo. En los pacientes en hemodiálisis se controla el fósforo en un

50-60 % de los pacientes, mientras que el producto calcio-fósforo se consigue en un 70-80 %¹⁴⁻¹⁶. Disponemos de menos experiencia respecto a los pacientes en DP. Escasos trabajos realizados en pacientes en DP¹⁰⁻¹² nos demuestran que sevelamer es tan eficaz como en los pacientes en hemodiálisis, pero a pesar de combinarlos con quelantes cálcicos, un 40 % de los pacientes estarán fuera de lo normal.

Desde el inicio de su uso, se había observado efectos muy favorables en el perfil lipídico en los pacientes tratados con sevelamer¹⁷. Se ha descrito un descenso de un 20-30 % del cLDL y un aumento de un 5-15 % del cHDL en pacientes en hemodiálisis⁷. En un estudio aleatorizado y cruzado que se llevó a cabo en 30 pacientes en DP, el sevelamer reduce el colesterol total en un 10 % y el cLDL en un 20 % respecto a los quelantes aluminicos¹². En nuestro estudio, también observamos que los tratados con sevelamer mostraban valores de colesterol total y cLDL significativamente más bajos que los de quienes no lo recibían. El análisis de regresión logística confirmó que este resultado era independiente de las otras variables de confusión. Los relativos beneficios de modificar el perfil lipídico en los pacientes en hemodiálisis son todavía desconocidos. Pero sí que se ha demostrado que el riesgo de episodios cardiovasculares es más elevado en los pacientes con insuficiencia renal crónica, y además se sabe que elevadas cifras de colesterol pueden predecir la muerte de causa cardíaca en los pacientes con insuficiencia renal¹⁸. Sevelamer, por lo tanto, podría estar contribuyendo a reducir los eventos cardiovasculares y aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Sevelamer se ha visto asociado con acidosis metabólica en el 72-86 % de pacientes en hemodiálisis¹⁹. En cambio, se dispone de poca información de los pacientes en diálisis peritoneal. Uno de los trabajos que evalúa a pacientes en diálisis peritoneal, observó niveles de bicarbonato por debajo de 24 en sólo uno de 12 casos¹¹. En otro estudio, donde se evalúan 14 pacientes en diálisis peritoneal tratados con sevelamer no

encontraron diferencias significativas en los niveles de bicarbonato durante el año de seguimiento¹⁰. En nuestro estudio, el 22 % de los pacientes tratados mostraron unos niveles de bicarbonato inferior a 22 mmol/L. Esta proporción es significativamente más alta que el 5 % de los que no recibían sevelamer y el análisis multivariante confirmó que esta moderada acidosis está relacionada con el tratamiento con sevelamer. La significancia clínica de estos resultados en diálisis peritoneal está aún por determinar. Clásicamente, la acidosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal crónica se ha relacionado como factor responsable de malnutrición. No obstante, este efecto no ha sido clarificado. Recientemente se ha observado, en pacientes sometidos a hemodiálisis, niveles de bicarbonato entre 19 a 22 mmol/l en la sesión del medio de la semana, no han sido asociadas con un aumento de morbilidad ni mortalidad, en comparación con niveles de bicarbonato mayores de 22 mmol/l. Estos resultados sugieren que una moderada acidosis incluso puede ser beneficiosa para los pacientes en hemodiálisis²⁰.

Por otro lado, sevelamer también ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias en pacientes en hemodiálisis^{17,21}. Ferramosca et al²¹ han observado un descenso significativo de la β_2 microglobulina y de la proteína C reactiva en pacientes en hemodiálisis al año del inicio del tratamiento con sevelamer²¹. En nuestro trabajo, y a pesar de ser un solo corte transversal, observamos que los pacientes tratados con sevelamer tenían niveles de proteína C reactiva significativamente más bajos que los pacientes no tratados. Quizá este hecho otorgue a sevelamer un poder antiinflamatorio que debería ser objeto de estudios más amplios.

En conclusión, la administración de sevelamer en los pacientes en diálisis peritoneal puede tener un importante efecto antiinflamatorio además de mejorar el perfil lipídico y mantener en rango los niveles de fósforo, de forma similar como lo hace en pacientes sometidos a hemodiálisis.

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chertow GM, Dillon MA, Amin N, Burke SK. Sevelamer with and without calcium and vitamin D: observations from a longterm open-label clinical trial. *J Ren Nutr.* 2000;10:125-32.
2. Burke SK, Slatopolsky E, Goldberg DI. Renagel, a novel calcium- and aluminum-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1640-4.
3. Slatopolsky E, Burke SK, Dillon MA, and The Renagel Study Group. Renagel, a nonabsorbed calcium- and aluminum free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int.* 1999;55:299-307.
4. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky E, et al. Effect of Renagel, a non absorbed, calcium and aluminum free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13:2303-10.
5. 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.
6. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. For the Renagel Study Group. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium \square phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2907-14.
7. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701.
8. Gallieni M, Cozzolino M, Brancaccio D. Transient decrease of serum bicarbonate levels with sevelamer hydrochloride as the phosphate binder. *Kidney Int.* 2000;57:1776-7.
9. Suner M, Guerrero A, Montes R, et al. Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer in patients with chronic renal failure. *Nefrologia.* 2004;24:142-8.
10. Ortiz A, Ríos F, Melero R, Reyero A, Gazapo R, Casado S. Experiencia con sevelamer en diálisis peritoneal. *Nefrologia.* 2003; XXIII:432-6.
11. Pagé D, Knoll G. Peritoneal dialysis patients using sevelamer do not present the acidosis problems that hemodialysis patients do. *Adv Perit Dial.* 2005;21:185-7.
12. Katopodis KP, Andrikos EK, Gouva CD, et al. Sevelamer hydrochloride versus aluminium hydroxide: effect on serum phosphorus and lipids in CAPD patients. *Perit Dial Int.* 2006; 26:320-7.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40:373-83.
14. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium \square phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:607-17.
15. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62: 245-52.
16. Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT, et al. Application of NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease: changes of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three hemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1663-8.
17. Yamada K, Fujimoto S, Tokura T, et al. Effect of sevelamer on dyslipemia and chronic inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2005;27:361-5.
18. Tschöpe W, Koch M, Thomas B, Ritz E, and the German Study Group Diabetes and Uremia. Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1993;64:354-8.
19. Qunibi W, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int.* 2004;65: 1914-26.
20. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004;44:661-71.
21. Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J.* 2005;149:820-5.