

**COSTO DEL USO DE SEVELAMER EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.  
UNIDADES RENALES *FRESENIUS MEDICAL CARE* EN EL ÁREA  
METROPOLITANA DE BUCARAMANGA 2005**

**DOCTOR**  
**ANDRÉS ALBERTO SOTO MORÓN**  
Residente de Medicina Interna

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD-ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
BUCARAMANGA  
2008**

**COSTO DEL USO DE SEVELAMER EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.  
UNIDADES RENALES *FRESENIUS MEDICAL CARE*, EN EL ÁREA  
METROPOLITANA DE BUCARAMANGA 2005**

**DOCTOR  
Dr. ANDRÉS ALBERTO SOTO MORÓN  
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA**

**Trabajo de investigación para obtener el título  
de medicina interna**

**Director  
Dr. JAVIER ÁLVARO MARTÍNEZ MELO  
Internista – Nefrólogo**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD-ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
BUCARAMANGA  
2008**

## **AGRADECIMIENTOS**

Ante todo doy gracias a Dios nuestro señor por haberme permitido gozar de vida y salud para poder escalar este segundo peldaño.

A mis padres, Víctor y Griselda, por el apoyo incondicional que me han brindado durante estos tres años, y además, por la formación persona, llevándome durante 31 años como una persona de bien y de buenas costumbres.

A mi novia María Claudia, con quien compartí mis mejores momentos y quien siempre me apoyó en los momentos difíciles.

Mis más sinceros y especiales agradecimientos al Dr. Javier Álvaro Martínez Melo, por ser el guía ideal y mi principal apoyo en este proceso de estudio, por tener la paciencia de Job ante las dificultades que se me presentaron.

Al Dr. Germán Gamarra Hernández, por mostrarme el camino, la idea del estudio y el entusiasmo con la frase "uno hace lo que quiere hacer".

Quiero hacer una mención especial a mis hermanos Carlos Alberto, Emilse, Dunia, Jorge Luis y a mis tíos Magola, José Augusto y Rafael Manjarréz, quienes hacen parte de un círculo familiar y afectivo muy importante para mí.

## CONTENIDO

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| INTRODUCCIÓN                                       | 11          |
| 1. MARCO TEÓRICO                                   | 12          |
| 1.1 ANTECEDENTES                                   | 12          |
| 1.2 DEFINICIÓN                                     | 12          |
| 1.2.1 Fisiología del metabolismo óseo              | 12          |
| 1.2.2 Enfermedad ósea y falla renal                | 13          |
| 1.2.3 Enfermedad ósea de alto recambio             | 13          |
| 1.2.4 Osteomalacia                                 | 14          |
| 1.2.5 Enfermedad ósea Adinámica                    | 14          |
| 1.2.5.1 No Inducida por Aluminio                   | 15          |
| 1.2.5.2 Inducida por Aluminio                      | 16          |
| 1.2.6 Consecuencias clínicas de la enfermedad ósea | 16          |
| 1.2.6.1 Enfermedad ósea de alto recambio           | 16          |
| 1.2.6.2 Enfermedad ósea Adinámica                  | 17          |
| 1.3 IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA HIPERFOSFATEMIA      | 17          |
| 1.3.1 Tratamiento de la hiperfosfatemia            | 19          |
| 1.3.1.1 Dieta y Diálisis                           | 19          |
| 1.4 QUELANTES DE FÓSFORO                           | 19          |
| 1.4.1 Hidróxido de Aluminio                        | 19          |
| 1.4.2 Carbonato de Calcio                          | 20          |

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| 1.4.3 Sevelamer  | 21          |
| 1.4.3.1 Efectos adversos del Sevelamer                 | 21          |
| 1.4.4 Carbonato de Lantano                             | 23          |
| 1.5 ANÁLISIS DE LAS TERAPIAS                           | 23          |
| 2. OBJETIVOS   | 26          |
| 2.1 OBJETIVO GENERAL                                   | 26          |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS                              | 26          |
| 3. METODOLOGÍA   | 27          |
| 3.1 DISEÑO   | 27          |
| 3.2 POBLACIÓN  | 27          |
| 3.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN                      | 29          |
| 3.3.1 Fuentes de Información.                          | 29          |
| 3.3.2 Instrumento.                                     | 29          |
| 3.3.3 Recolección, almacenamiento y análisis de datos. | 31          |
| 3.3.3.1 Software.                                      | 31          |
| 3.3.4 Consideraciones Éticas                           | 31          |
| 4. RESULTADOS  | 33          |
| 5. DISCUSIÓN   | 37          |
| BIBLIOGRAFÍA   | 41          |

## LISTA DE TABLAS

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| Tabla 1. Variables  | 28          |
| Tabla 2. Instrumento de recolección de datos  | 30          |
| Tabla 3. Características de la población con insuficiencia Renal  | 33          |
| Tabla 4. Características de los pacientes con y sin indicación para recibir Quelantes de Fósforo tipo Sevelamer | 34          |
| Tabla 5. Comparación del costo del Sevelamer y del carbonato de calcio según dosificación                       | 35          |
| Tabla 6. Incremento del costo de la hemodiálisis con sevelamer comparado con carbonato de calcio                | 35          |
| Tabla 7. Costo del sevelamer discriminado por indicación  | 35          |

## LISTA DE GRÁFICAS

**Pág.**

Gráfica 1. Costo promedio por indicación de Sevelamer.

36

## RESUMEN

**TITULO:** COSTO DEL USO DE SEVELAMER EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS. UNIDADES RENALES FRESENIUS MEDICAL CARE, EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA 2005.\*

**AUTOR:** Andrés Alberto Soto Morón - Residente de Medicina Interna.\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Sevelamer, metabolismo mineral, hemodiálisis, costo, hiperfosfatemia

**Introducción:** El Sevelamer es un quelante polimérico de fosfato para administración oral, insoluble en agua, lo cual hace que no sea absorbido sistémicamente, siendo ésta una de las ventajas de su uso al no absorber sales de fosfato; igualmente no permite la absorción de ningún metal tóxico. Sus desventajas son el costo elevado y los efectos gastrointestinales que produce a dosis altas.

**Objetivos:** Realizar un estudio observacional descriptivo de corte transversal con el fin de calcular el costo proyectado del uso de Sevelamer en pacientes que cumplieron criterios de las guías K/DOQI 2003, sometidos a hemodiálisis.

**Métodos:** La investigación se desarrolló a través de la revisión de 154 historias clínicas en las unidades renales Fresenius Medical Care del área metropolitana de Bucaramanga, a las cuales se le aplicó el instrumento; los datos obtenidos fueron ingresados a una base de datos y posteriormente se realizó un análisis de frecuencias y costos proyectados.

**Resultados:** El 30.6% de la población analizada cumplió con criterios para el uso de Sevelamer, con un aumento en el costo de la terapia dialítica entre un 9.6% y 18.6%

**Conclusión:** Los datos disponibles a la fecha para evaluar el beneficio directo de esta terapia son insuficientes.

Debe realizarse otro estudio multicéntrico para el cálculo del uso de Sevelamer para Colombia.

---

\* Proyecto de Grado.

\*\* Facultad de Salud - Escuela de Medicina - Especialización en Medicina Interna - Director Dr. Javier Álvaro Martínez Melo.

## SUMMARY

**TITTLE:** COST OF SEVELAMER'S USE IN PATIENTS IN HEMO-DIALYSIS. RENAL UNITS FRESENIUS MEDICAL CARE, IN BUCARAMANGA'S METROPOLITAN AREA 2005.\*

**AUTHOR:** Andrés Alberto Soto Morón - Resident of intern medicine.\*\*

**KEYWORDS:** Dialysis, mineral metabolism, Low level of phosphorus, cost.

**DESCRIPTION:** The sevelamer is a medicine for oral, insoluble administration in water, which does that is not absorbed systemically, being this one of the advantages of the use on not having absorbed phosphate; equally it does not allow the absorption of any toxic metal. it has disadvantages are the high cost and the gastrointestinal effects that it produces to high doses.

**Objectives:** to realize a Study of observation descriptively transversely in order to calculate the cost projected of sevelamer's use in patients who fulfilled criteria of the guides K/DOQI 2003, submitted to hemo-dialysis.

**Methods:** the research developed across the review of 154 clinical histories in the renal units fresenius medical care of Bucaramanga's metropolitan area, to which the instrument was applied; the obtained information was deposited to a database and later there was realized an analysis of frequencies and projected costs.

**Results:** 30.6 % of the analyzed population expired with criteria for sevelamar's use, with an increase in the cost of the therapy of dialysis between 9.6 % and 18.6 %

**Conclusion:** the available information to the date to evaluate the direct benefit of this therapy is insufficient.

Another multicentre study must be realized for the calculation of sevelamer's use for Colombia.

---

\* Project of degree

\*\* Faculty of Health - School of Medicine - Specialization in Internal Medicine - Director Dr. Javier Álvaro Martínez Melo

## INTRODUCCIÓN

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el costo del uso de Sevelamer en pacientes con trastornos del metabolismo óseo sometidos a hemodiálisis en las unidades renales *Fresenius Medical Care* del área metropolitana de Bucaramanga en el año 2005?

### JUSTIFICACIÓN E IMPACTO

En los últimos 10 años se ha enfocado la enfermedad renal ósea u osteodistrofia renal como uno de los objetivos de la nefrología clínica. Recientes estudios han demostrado que el desequilibrio del metabolismo óseo se convierte en uno de los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica, razón por la cual es importante analizar los beneficios directos y reales de las terapias que se introduzcan en el mercado.

En los países industrializados como Estados Unidos y Canadá, se está analizando el costo-beneficio de los medicamentos más costosos, para evaluar el impacto real de los mismos. En países menos desarrollados, como Colombia, se hace necesario conocer el costo de los nuevos medicamentos antes de implementar políticas de generalización de los mismos, en especial porque el beneficio de este tipo de medicamentos no está claramente medido por desenlaces fuertes.

Es importante tener presente que las guías por las cuales son tratados los pacientes en nuestro medio están basadas en otro tipo de población, cuyas características antropométricas y de alimentación son diferentes, por lo cual es de interés conocer la proporción de pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en terapia de hemodiálisis en nuestro medio y que de acuerdo con las guías K/DOQI, tienen indicación para uso de Sevelamer.

Así mismo es necesario comparar la proporción de pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en terapia de hemodiálisis en nuestro medio, con pacientes en similares condiciones de diferente población y que, de acuerdo con las guías K/DOQI, tienen indicación para uso de Sevelamer.

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1 ANTECEDENTES

### 1.2 DEFINICIÓN

**1.2.1 Fisiología del metabolismo óseo.** La única vía del organismo para excretar fósforo es la depuración renal en condiciones fisiológicas, cuando se produce algún grado de acumulación de fósforo sérico, éste se queda con el calcio sérico. Esta quelación del calcio y fósforo conlleva a una reducción de los niveles séricos de calcio, denominada hipocalcemia, la cual, a su vez, estimula la síntesis y liberación de hormona paratiroidea y la liberación de 1,25 dihidroxivitamina D (vitamina D3) por parte del riñón (1).

La acción de la hormona paratiroidea es ejercida principalmente sobre el hueso y el riñón. Los niveles elevados de esta hormona producen resorción ósea con la consecuente liberación de calcio y fósforo; a nivel renal, reduce la reabsorción tubular de fósforo y aumenta la reabsorción de calcio. El incremento en los niveles de vitamina D3 aumenta la absorción intestinal de calcio y reduce la secreción de hormona paratiroidea (1). Esta secuencia de eventos resulta en niveles normales de calcio y fósforo generando de esta manera la homeostasis.

#### **Secreción y acción de la PTH.**

Como se menciona en el párrafo anterior la PTH es una de las principales reguladoras de la homeostasis del fósforo y el calcio.

La hormona es sintetizada en las células de la glándula paratiroidea, inicialmente como un polipéptido pre-pro-PTH de 110 aminoácidos, que es reducido dentro de la célula a pro-PTH de 90 aminoácidos y sufre una nueva reducción hasta llegar a 84 aminoácidos, constituyendo así la forma biológicamente activa, que posteriormente se deposita en el citoplasma celular y es secretada. La síntesis, secreción y degradación de la PTH está regulada por el calcio. Este proceso tiene una duración promedio de una hora (2).

La degradación de la PTH resulta en dos fragmentos, un Carboxil-terminal que es biológicamente inactivo y un fragmento Amino-terminal que es el biológicamente activo. En estado de equilibrio del calcio la degradación de PTH genera un mayor depósito del fragmento Carboxil-terminal. Durante la hipocalcemia la degradación disminuye, lo que aumenta los fragmentos Amino-terminal, de esta manera se

aumenta la liberación de la forma activa, mientras en un estado de hipercalcemia la degradación intracelular de PTH se aumenta al igual que el fragmento Carboxil-terminal, en consecuencia se incrementa liberación de la forma inactiva (2).

**1.2.2 Enfermedad ósea y falla renal.** La afectación del metabolismo óseo surge de manera temprana en los pacientes con falla renal crónica y se considera que está presente en los pacientes con tasa de filtración glomerular menor 70 cc/min (3). Se reconocen cinco patrones de presentación de la osteodistrofia renal:

- ENFERMEDAD ÓSEA DE ALTO RECAMBIO
- ENFERMEDAD ÓSEA DE BAJO RECAMBIO
- OSTEOMALACIA
- ENFERMEDAD ÓSEA ADINÁMICA:  
Relacionada con aluminio  
No relacionada con aluminio
- ENFERMEDAD MIXTA

**1.2.3 Enfermedad ósea de alto recambio.** Cuando la tasa de filtración glomerular es menor a 70 ml/min la homeostasis del calcio, fósforo, PTH y vitamina D3 se altera. En presencia de falla renal crónica la imposibilidad para aumentar la excreción renal de fósforo lleva a que sus niveles séricos se aumenten con la consecuente quelación del calcio sérico. El complejo de calcio y fósforo se deposita en los tejidos y disminuye los niveles séricos de calcio iónico. La hipocalcemia resultante estimula la liberación de PTH y de vitamina D3; sin embargo, la liberación de vitamina D3 es menor a consecuencia de una disminución de la síntesis por reducción en la masa renal (1).

Al no producirse un aumento de los niveles séricos de vitamina D3, resultan dos eventos que favorecen la presencia de hiperparatiroidismo secundario. El primero es la no retroalimentación negativa en la liberación de PTH y el segundo la baja absorción intestinal de calcio, que lleva a que persista la hipocalcemia (1, 3,4).

En conclusión, la imposibilidad para llegar a esta homeostasis tendrá como consecuencia hiperfosfatemia, hipocalcemia, disminución de vitamina D3 e hiperparatiroidismo secundario o también a un adenoma autónomo.

A continuación se hará un resumen de la histología normal del hueso y posteriormente se describirán los cambios histológicos de cada forma de enfermedad ósea.

## **Histología del hueso normal.**

El hueso está compuesto por hueso osteoide que se tiñe de rojo oscuro con la tinción tricrómica de Goldner–Masson y el hueso mineral que se tiñe de azul. El hueso osteoide es de apariencia naranja, y el hueso mineral verde en la tinción de Villanueva, vista en luminiscencia. Las bandas de tinción con tetraciclina que se observan en luminiscencia representan la actividad mineral ósea y la formación de la superficie osteoide. El hueso osteoide es < 25%, cubierto por un 40% de osteoblastos. La resorción ósea es < 7% con osteoclastos < 2% (5).

## **Cambios histopatológicos en enfermedad ósea de alto recambio.**

Cuando el hueso ha sufrido un estímulo crónico de la PTH sobre su superficie se encuentra un aumento del hueso osteoide así como de la actividad de los osteoblastos, expansión de la superficie osteoide, aumento del número de osteoclastos y de la superficie reabsortiva. En la tinción con tetraciclina se puede observar un aumento de la superficie cubierta por ésta, indicando una acelerada formación ósea. También se puede encontrar osteítis fibrosa (5).

**1.2.4 Osteomalacia.** Su presentación está asociada con el uso excesivo de quelantes de fósforo que contienen aluminio. La incidencia de esta entidad disminuye cuando se reduce el consumo de esta clase de quelantes. La precipitación del aluminio en el hueso es potenciada por la disminución de los niveles de PTH. También se ha asociado la osteomalacia con disminución de los niveles séricos y depósitos de vitamina D3 (6).

En esta enfermedad se presenta una disminución en el recambio óseo (bajo recambio), asociado con un aumento de la matriz ósea no mineralizada (osteoide) y reducción de la mineralización. En condiciones normales, la mineralización ósea se lleva a cabo en aproximadamente 35 días, mientras que en la osteomalacia se prolonga hasta 100 días (6).

## **Cambios histológicos de la osteomalacia**

Se encuentra una elevada cantidad de hueso osteoide con una disminución marcada de osteoblastos y ausencia de depósitos de tetraciclina (5).

**1.2.5 Enfermedad ósea adinámica.** La enfermedad ósea adinámica se caracteriza por que tanto la mineralización como el volumen de la matriz formada se encuentran disminuidos (7).

Recientemente Rocha et al., estudiaron 1.116 biopsias de hueso de pacientes en hemodiálisis, encontrando una prevalencia de 18.8% de enfermedad ósea adinámica.

Para facilitar su entendimiento se clasifica en dos formas, según intervenga o no el aluminio:

**1.2.5.1 No Inducida por Aluminio.** Se han encontrado con mayor frecuencia signos de enfermedad ósea adinámica en pacientes ancianos y diabéticos. Aunque las causas de esta relación no han sido completamente explicadas se cree que se presenta una disminución importante de la irrigación a causa de la vasculopatía de esta población, y parece encontrarse algún efecto metabólico por disminución de la secreción de insulina pero no muy bien conocido. Con el aumento de la edad se ha encontrado una respuesta disminuida al efecto de la PTH en población normal (8).

Medicamentos como el calcio y calcitriol han sido relacionados con la presencia de enfermedad ósea adinámica. Niveles elevados de calcio sérico están asociados con la presencia de enfermedad ósea adinámica, ya que éste puede disminuir la secreción de PTH. Por otro lado la utilización del calcitriol parece estar implicada en la patogénesis de la enfermedad ósea adinámica; aunque este agente acelera la maduración del osteoblasto, disminuye la formación del colágeno con la consecuente disminución de la formación ósea (7, 8).

La modalidad de terapia de reemplazo renal es otro factor asociado con la presencia de enfermedad ósea adinámica. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal la prevalencia de esta forma de enfermedad ósea se encuentra aumentada con respecto a los pacientes que reciben hemodiálisis; se considera que los niveles aumentados de calcio sérico, inducidos por las soluciones de diálisis, y la consecuente hipofosfatemia conllevan una baja estimulación de liberación de PTH.

La acidosis metabólica en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) estimula el recambio óseo. El uso de soluciones con bicarbonato en los pacientes con falla renal crónica en hemodiálisis genera un mejor control de la acidosis metabólica. Al mejorar el control de la acidosis metabólica se disminuye el estímulo sobre el recambio óseo y se favorece la aparición de la enfermedad ósea adinámica (7,8).

Otros factores que se han asociado a enfermedad ósea adinámica son los estrógenos, el hipotiroidismo, los corticoides, la ciclosporina y polimorfismo genético de algunos receptores óseos, pero todos son menos frecuentes en pacientes con IRC(8).

### **Cambios histopatológicos de la enfermedad ósea adinámica no inducida por aluminio.**

En esta forma se encuentra una disminución marcada del hueso osteoide, de la actividad de osteoblastos y osteoclastos, al igual que una tinción muy pobre por tetraciclina (5).

**1.2.5.2 Inducida por Aluminio.** Este agente interfiere con el metabolismo óseo por varias vías. De manera directa interfiere con la función de la PTH inhibiendo su acción en los receptores a nivel de los osteoclastos; otro efecto y quizás el más importante, es el aumento en la degradación de la PTH liberada. El aluminio se acumula dentro de la matriz ósea interfiriendo entre el osteoide y la matriz calcificada, además disminuye la proliferación celular y la actividad de estas células (7).

### **Cambios histológicos inducidos por aluminio.**

En un corte previamente teñido con el método de Villanueva al que se aplica una segunda tinción con ácido aurintricarboxílico, se pueden observar los depósitos de aluminio como una banda roja en la interfase hueso mineral-osteoide (5).

**1.2.6 Consecuencias clínicas de la enfermedad ósea.** Un estudio de cohortes multicéntrico en el cual se hizo un seguimiento durante cuatro años a 17236 pacientes con falla renal crónica en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), encontró una relación entre nivel sérico de fósforo mayor a 7.0 mg/dl y aumento de la mortalidad en un 35%; este estudio también describió una relación entre nivel sérico de fósforo menor a 2.5 mg/dl y aumento de mortalidad de 60%, lo cual fue en ambos casos estadísticamente significativo (2).

Block et al, en un estudio de corte transversal que incluyó 523 pacientes en hemodiálisis, encontraron una asociación de aumento en la mortalidad en los pacientes con fósforo sérico mayor a 7 mg/dl y un producto calcio \* fósforo mayor a 72 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (9).

El estudio mencionado anteriormente (10) presentó un aumento del 20% en la mortalidad por toda causa en los pacientes con niveles séricos de calcio mayores a 11.4 mg/dl (corregido con albúmina), y los pacientes con un producto fósforo \* calcio mayor a 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> presentaron un aumento en la mortalidad del 23%.

**1.2.6.1 Enfermedad ósea de alto recambio.** Atsumi et al. Estudiaron 187 pacientes en hemodiálisis y encontraron que una disminución de la densidad mineral ósea en la columna vertebral predecía un mayor riesgo de fractura; los pacientes con hiperparatiroidismo tuvieron un riesgo de fractura 1.6 veces mayor que la población normal (11).

Se ha reconocido que la hiperfosfatemia juega un papel importante en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario y en la enfermedad cardiovascular en los pacientes en diálisis; la hiperfosfatemia asociada a un elevado producto calcio y fósforo produce calcificación del sistema arterial ocasionando un aumento en el riesgo de morbimortalidad en este tipo de pacientes (12).

**1.2.6.2 Enfermedad ósea adinámica.** Se ha estudiado la relación entre enfermedad ósea adinámica y el riesgo de fractura. Piraino et al. encontraron una incidencia de fractura de 0.2/año/paciente en pacientes con diagnóstico de enfermedad ósea adinámica, comparado con una incidencia de 0.08/año/paciente en pacientes con falla renal crónica e hiperparatiroidismo secundario; sin embargo, este estudio fue de bajo poder dado que el número de fracturas en cada grupo fue reducido (13).

Atsumi et al., estudiaron 187 pacientes en hemodiálisis y encontraron que una disminución de la densidad mineral ósea en la columna vertebral predecía un mayor riesgo de fractura; los pacientes con enfermedad ósea adinámica tuvieron un riesgo de fractura 2.4 veces mayor respecto a la población normal (11).

También se encontró un aumento en la mortalidad en pacientes con enfermedad ósea adinámica, atribuida a fracturas, calcificaciones metastásicas e incluso a signos asociados con desnutrición en algunos casos (14).

Steven L. et al, analizaron los factores de riesgos asociados a mortalidad en una población de 515 pacientes en diálisis, encontrando un aumento de 56% en la mortalidad de los pacientes con enfermedad ósea dinámica. Este valor se cuadruplica en pacientes con enfermedad ósea adinámica, lo que demuestra que el desequilibrio del metabolismo óseo es un factor de riesgo de muerte en pacientes en diálisis (15).

### **1.3 IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA HIPERFOSFATEMIA**

En diversos estudios se ha reportado la asociación entre la hiperfosfatemia y riesgo de muerte de origen cardiovascular y de toda causa.

Block G. et al, en su estudio de corte transversal, en el que analizaron 6407 pacientes en hemodiálisis de los Estados Unidos, demostraron que los pacientes con niveles séricos de fósforo mayores a 6.5 mg/dl tenían un mortalidad 24% más alta comparados con los pacientes que tienen niveles entre 2.4 y 6.5 mg/dl. Este estudio concluye que el control de la hiperfosfatemia puede aumentar la sobrevida de los pacientes en hemodiálisis (9).

Ganesh et al, luego de dos años de seguimiento a un grupo de 12.833 pacientes en hemodiálisis, encontraron un aumento en la muerte de origen cardiovascular

del 41% en los pacientes con presencia de fósforo sérico mayor de 6.5mg/dl, en comparación con los pacientes que presentaba valores inferiores (16).

Stevens et al reportaron un grupo de pacientes que fue seguido por dos años, y en el cual se encontró un aumento en la mortalidad del 56% por cada 1 mg/dl de aumento en los niveles de fósforo sérico. Además se pudo establecer una relación entre el aumento de fósforo, calcio y PTH en conjunto, y el incremento del riesgo de muerte en 3.7 veces, lo que sugiere que el equilibrio mineral óseo es un parámetro que requiere un control estricto para disminuir el riesgo de muerte.

En otro estudio de Block G et al. analizaron la última medición de calcio y fósforo de 40538 pacientes en hemodiálisis buscando una asociación de estos valores y muerte por toda causa. Se encontró un incremento en el riesgo relativo de muerte de 1.07, 1.25, 1.43, 1.67 y 2.02 para un nivel de fósforo sérico de 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9 y mayor a 9 mg/dl, respectivamente (17).

En el estudio DOPPS, Young et al. estudiaron la asociación entre el metabolismo óseo y la mortalidad en 17236 pacientes en hemodiálisis de diferentes centros a nivel mundial, y encontraron que por cada 1 mg/dl de aumento en el fósforo sérico hay un aumento del 4% en la mortalidad de toda causa, al igual que por cada 5 mg/dl de aumento en el producto calcio \* fósforo se presenta un aumento del 2% en la mortalidad (10).

Un estudio retrospectivo observacional de 14829 pacientes en hemodiálisis, en el cual el 40% eran diabéticos, se encontró que desde un nivel de 4.5 mg/dl el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales aumenta entre un 6% y 25% (18).

Kestenbaum et al, estudiaron una población de 7021 pacientes que presentaban aumento de la creatinina pero que no requirieron ninguna terapia de reemplazo renal, encontrando un aumento en la mortalidad del 23%. Este aumento se mantiene de manera lineal por cada 0.5 mg/dl de incremento en el fósforo sérico (19). El estudio demostró que este factor de riesgo cardiovascular y de muerte, se mantiene en pacientes que no están en terapia de reemplazo renal y que debe vigilarse el metabolismo óseo desde etapas muy tempranas de la enfermedad renal. Sin embargo estos datos no concuerdan con lo establecido en otro estudio del Menon, quien en su análisis de 840 pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 y 4, no encontró asociación estadísticamente significativa luego de ajustarla por la tasa de filtración glomerular (20).

Más reciente Melamed ML et al., realizaron seguimiento a un año de 1007 pacientes con el objetivo de analizar la asociación entre los niveles de fósforo y la mortalidad, encontrando un aumento en ésta del 57% en pacientes con niveles de fósforo sérico mayores a 6 mg/dl, al igual que en los pacientes con niveles de calcio sérico mayores a 9.73 mg/dl en los que la mortalidad aumentó en un 27% (21).

A pesar del carácter observacional de buena parte de estos estudios –hubo algunos retrospectivos- la mayoría coincide en que la hiperfosfatemia e hipercalcemia son factores de riesgo importantes para eventos cardiovasculares y muerte en pacientes con enfermedad renal crónica desde etapas muy tempranas, y que este efecto se acentúa en la medida en que la enfermedad pasa de un estadio a otro más avanzado. De este hecho se desprende la necesidad de tratar la hiperfosfatemia procurando no afectar el calcio y la PTH, puesto que el desequilibrio de estos dos últimos también se convierte en factor de riesgo importante, asociado a eventos cardiovasculares. Desafortunadamente, como se verá en los siguientes apartes, las diferentes terapias que no afectan el calcio ni la PTH han fallado en demostrar un beneficio clínico importante, o diferencias con las terapias a base de calcio, mientras sí se ha podido establecer un aumento significativo en el costo de las terapias dialíticas.

**1.3.1 Tratamiento de la hiperfosfatemia.** A continuación se describen las estrategias para disminuir el fósforo sérico y los quelantes y sus respectivas ventajas y desventajas, esto con el propósito de establecer más claramente las diferencias de la terapia con el Sevelamer, descrita anteriormente.

**1.3.1.1 Dieta y Diálisis.** Si se recomienda un consumo proteico de 1.2 g/kg/día a un paciente 70 kg con falla renal crónica en diálisis, el aporte de fósforo será de 800 a 1000 mg/día, de modo que en una semana habrá recibido entre 5600 a 7000 mg. Si el paciente recibe hemodiálisis, se depuran 1030 a 1600 mg de fósforo por cada sesión, de tal manera que en la semana se depuran 3090 a 4800 mg de fósforo. Al contrastar los ingresos de fósforo en la dieta con la depuración, se encuentra un balance positivo de fósforo de 2510 a 2200 mg (22). Con base en estos cálculos se deduce que es necesario establecer estrategias adicionales que contribuyan en la reducción del balance positivo del fósforo.

La depuración semanal de fósforo en pacientes que reciben diálisis peritoneal es similar a la alcanzada en pacientes en hemodiálisis (22). Una estrategia para reducir los niveles de fósforo es realizar un mayor número de diálisis (22); esta alternativa es de difícil implementación en la medida en que los costos económicos se incrementan de manera considerable.

## **1.4 QUELANTES DE FÓSFORO.**

Puesto que la dieta y la diálisis resultan insuficientes para tener un balance neutro de fósforo en los pacientes con falla renal crónica, es necesario implementar otras alternativas dirigidas a disminuir la absorción de fósforo a nivel del tracto intestinal mediante el uso de agentes quelantes.

**1.4.1 Hidróxido de Aluminio.** Las sales de aluminio son potentes quelantes del fósforo. Su efecto depende directamente del pH gástrico. El aluminio activo se presenta en forma ionizada y de esta manera se liga al fósforo obtenido a través

de la dieta. Las sales de aluminio que contienen una base son dependientes del pH gástrico, lo que hace que su potencia de quelación respecto al fósforo ingerido varíe de un 30% a un 60% (23).

Los quelantes a base de aluminio se han utilizado desde 1970, pero recientemente se han observado eventos adversos con el uso a largo plazo; los principales eventos adversos reportados son enfermedad ósea adinámica, encefalopatía, miopatía y anemia por toxicidad en la médula ósea. En la actualidad se recomienda su uso por lapsos cortos, máximo por ocho semanas (22,24).

**1.4.2 Carbonato de calcio.** Posteriormente, en los años ochenta, se implementaron estrategias con quelantes que no contenían aluminio, como las sales de calcio, menos potentes que las sales de aluminio porque su unión con el fósforo es todavía más dependiente del pH gástrico. Para disociar el calcio del carbonato se requiere un pH ácido, pero para quelar el fósforo se requiere un  $\text{pH} > 5$ . Por este motivo los medicamentos que disminuyen la secreción gástrica pueden disminuir la eficacia de los quelantes dependientes de pH (23).

Cuando se comparó la eficacia del carbonato de calcio con el hidróxido de aluminio y el acetato de calcio en 10 personas sanas, se encontró que la absorción del fósforo administrado fue del 18% en el grupo de hidróxido de aluminio; del 26% en el de acetato de calcio, y del 46% en el grupo de carbonato de calcio, lo que demuestra claramente la mayor eficacia de las sales de aluminio (25).

En un estudio cruzado se compararon seis personas sanas y se encontró que a pesar de que el acetato de calcio fue 80% más eficaz que el carbonato de calcio, en el primer grupo la frecuencia de hipercalcemia fue mayor, lo que disminuye las posibilidades de ventajas en el uso del acetato de calcio (26).

A pesar de que se requieren dosis elevadas de carbonato de calcio para quelar el fósforo ingerido, la popularización de este quelante se debe principalmente a su menor incidencia de efectos adversos a largo plazo en comparación con las sales a base de aluminio. La principal desventaja de los quelantes a base de calcio es el consecuente balance positivo, que se hace más acentuado con el consumo concomitante de calcitriol, lo que incrementa la absorción gastrointestinal de calcio (23) y se ha establecido que la hipercalcemia generada puede llevar al desarrollo de enfermedad ósea adinámica.

Por otra parte los estudios clínicos con análisis basados en Tomografía Axial Computarizada Helicoidal no han demostrado que la hipercalcemia sea responsable directa de las calcificaciones coronarias encontradas en pacientes jóvenes sometidos a hemodiálisis (23).

**1.4.3 Sevelamer.** El sevelamer es un quelante polimérico de fosfato para administración oral; es insoluble en agua y su estructura no permite su absorción sistémica, lo cual representa una potencial ventaja al no absorber sales de fosfatos como sí ocurre con los quelantes cálcicos. Tampoco permite la absorción de ningún metal tóxico, como sí lo hacen las sales de aluminio.

El Sevelamer es efectivo en pH de 5 a 7; su mecanismo de acción es la unión con el fósforo y la liberación de cloro. Tiene además un efecto adicional al unirse con las sales biliares, lo cual lleva a la disminución de los niveles séricos de lípidos. Este último efecto reviste gran importancia dado que en los pacientes con falla renal crónica terminal la dislipidemia es un factor de riesgo importante, sin embargo este efecto pleiotrópico no se ha demostrado en estudios clínicos (27,28).

El alto costo y los efectos gastrointestinales cuando se requieren dosis altas del medicamento son las grandes desventajas, al igual que la disminución en el pH sanguíneo.

**1.4.3.1 Efectos adversos del Sevelamer.** Los más frecuentes son los gastrointestinales, pero pueden observarse otros efectos relacionados a continuación por su frecuencia de aparición:

Más del 10%:

- Dermatológicos (Rash 13%)
- Gastrointestinales: Vómitos (22%), náuseas (7% a 20%), diarrea (4% a 19%), dispepsia (5% a 16%)
- Neuromuscular y esquelético: artralgias (12%) y dolor cervical (13%)
- Respiratorio: nasofaringitis (14%), bronquitis (11%)
- Cardiovascular: hipertensión (10%)

Menos del 10%:

- Sistema nervioso central: cefalea (9%), pirexia (5%)
- Gastrointestinal: constipación (2% a 8%), flatulencia (4%)
- Respiratorio: disnea (10%), tos (7%), infección respiratoria superior (5%)
- Casos reportados de dolor abdominal -1% a 10%

Se ha encontrado una reducción del bicarbonato sérico en pacientes que reciben Sevelamer en comparación con los quelantes a base de calcio. Este efecto puede explicarse por el hecho de que el Sevelamer, al unirse al fosfato, libera un anión cloro. En el intestino delgado esta resina también puede intercambiar el anión cloro por otro anión como el bicarbonato, produciendo un efecto similar a la diarrea crónica. En el intestino grueso el Sevelamer se une a los ácidos grasos de cadena corta liberando una molécula de cloro. Estos ácidos son precursores del bicarbonato que posteriormente es absorbido. Dado que el Sevelamer hidrocloreto está constituido por 17% de cloro el intercambio de la resina por fosfatos, bicarbonato, ácidos biliares y ácidos grasos de cadena corta, representa una ganancia ácida de 4 mEq por cada 800 mg de Sevelamer hidrocloreto administrado. A pesar de que no existen estudios que evalúen este efecto en pacientes que reciben Sevelamer hidrocloreto, es importante tener en cuenta que la acidosis metabólica crónica produce balance nitrogenado negativo, aumenta la resorción ósea y tiene un efecto antianabólico por lo que se deben realizar estudios a largo plazo (1).

En la actualidad se desarrollaron las guías para la utilización de los quelantes de fósforo de manera racional, pero que además se mantengan los niveles de fósforo que se han establecidos como metas en enfermedad renal crónica en estadio 5. En estas se define como EVIDENCIA cuando la recomendación de la guía es basada en estudios clínicos y OPINIÓN la sustentada en consenso del grupo de expertos.

#### GUÍAS K/DOQI PARA LA UTILIZACIÓN DE LOS QUELANTES DE FÓSFORO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL (24).

Dichas guías recomiendan tener los siguientes parámetros para tomar decisiones terapéuticas al momento de controlar los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal:

Debe mantenerse un nivel de fósforo sérico entre 3.5 y 5.5 mg/dl (1.13 y 1.78 mmol/L); el uso de quelantes del fósforo basados en calcio o en quelantes no basados en calcio como Sevelamer, se pueden iniciar como terapia de primera línea. (OPINIÓN)

Para pacientes en diálisis con un nivel de fósforo sérico mayor 5.5 mg/dl (1.13 y 1.78mmol/L) con calcemia mayor de 10.2 mg/dl (2.54mmol/L) debe utilizarse un quelante que no contenga calcio, aluminio ni magnesio. (EVIDENCIA)

Para pacientes en diálisis con niveles de fósforo mayor 5.5 mg/dl y PTH menor a 150 pgr/ml (16 pmol/L) debe utilizarse un quelante de fósforo que no contenga calcio, aluminio ni magnesio. (OPINIÓN)

Para pacientes que presentan niveles de fósforo sérico mayor de 5.5 mg/dl así como signos de calcificación de arterias o tejidos blandos, debe utilizarse un quelante no contenga calcio, aluminio ni magnesio. (OPINIÓN)

Para pacientes con niveles de fósforo sérico mayores de 7 mg/dl y que requieren la utilización de aluminio por más de cuatro semanas para mantener un nivel de fósforo sérico menor a 5.5 mg/dl, debe cambiarse posteriormente a un quelante que no contenga calcio, aluminio ni magnesio. (EVIDENCIA)

Los pacientes que presentan niveles de fósforo sérico mayores de 5.5 mg/dl, que consuman 1.5 g o más de calcio sin incluir la dieta, o 2 g o más incluyendo la dieta, deben utilizar un quelante de fósforo que no contenga calcio, aluminio ni magnesio. (OPINIÓN)

**1.4.4 Carbonato de Lantano.** El Lantano es el elemento más electropositivo (catiónico) del grupo de la Tierra, pertenece a los Lantanoides, es uniformemente trivalente y se une exclusivamente en su forma iónica. Es un aceptador de iones con preferencia por aquellos que contienen oxígeno, como los fosfatos con los que forma una estrecha unión, como quelante es tan potente como el aluminio (29).

Este agente es absorbido en pequeñas cantidades que son posteriormente excretadas por la vía biliar, arrojando un balance de 0.002% del total de la dosis. Su excreción renal es insignificante en voluntarios sanos. Debido a su alto peso molecular (169) este catión puede reemplazar el calcio a nivel óseo, generando, potencialmente, osteomalacia; sin embargo este hecho no ha sido documentado en los estudios a corto plazo y no existen aún estudios a largo plazo (29).

## 1.5 ANÁLISIS DE LAS TERAPIAS

Uno de los estudios más significativos es el CARE, en el cual 100 pacientes fueron escogidos de manera aleatoria para recibir Sevelamer hidrocloreto o acetato de calcio, con el fin de evaluar con cual de los dos agentes se obtenían, de manera más eficaz, los resultados recomendados por las guías K/DOQI (niveles séricos de calcio, de fósforo, producto Calcio\*Fósforo, concentración de hormona paratiroidea). Luego de un seguimiento de ocho semanas, la probabilidad de alcanzar las metas establecidas por K/DOQI para los niveles séricos de fósforo y el producto de Calcio\*Fósforo fue 24% a 26% mayor en el grupo que recibió el acetato de calcio respecto al grupo que recibió Sevelamer; la diferencia fue estadísticamente significativa. Además, se encontró que la probabilidad de hipercalcemia fue seis veces mayor en el grupo que recibió acetato de calcio que en el grupo que recibió Sevelamer.

No se encontraron diferencias en los niveles de PTH entre los dos grupos. Los autores concluyen que en ausencia de hipercalcemia, el uso de quelantes cálcicos

es más costo-efectivo que el Sevelamer y que en este contexto deben ser primera elección (30).

Estos resultados son similares a los obtenidos por Goldberg et al, quienes en un estudio abierto de 48 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica estadio cinco y en hemodiálisis, encontraron que a las cuatro semanas las metas de un fósforo menor de 5.5 mg/dl fueron alcanzadas con una eficacia similar durante el tratamiento con Sevelamer, en comparación con el periodo en el que recibieron acetato de aluminio o carbonato de calcio. (31). Llama la atención en este estudio el hecho que, a pesar de habitar en el centro de países desarrollados, el 51% de los pacientes presentaba un nivel de fósforo sérico mayor al límite superior recomendado por las guías K/DOQI y el 7.6% estaba ubicado en el límite inferior; un 51% tenía un nivel de Parathormona (PTH) por debajo del límite inferior recomendado y un 19% mayor que el límite superior recomendado (30).

Respecto a las guías K/DOQI es necesario mencionar que éstas fueron creadas con el propósito de implementar de manera racional los quelantes no cálcicos, los cuales son de alto costo, y establecer valores normales de fósforo y calcio.

La evaluación del costo de implementación de dichas guías, realizada en Estados Unidos y Canadá, mostró que el 64% y el 51% respectivamente de los pacientes en hemodiálisis, cumplen con los criterios establecidos en las guías K/DOQI para el uso de Sevelamer. El estudio no permitió establecer un mecanismo apropiado para evaluar el beneficio clínico y económico del uso de Sevelamer, pero sí pudo determinar que el costo anual aproximado de la implementación de esta terapia sería de \$ 781 millones de dólares (32).

En un esfuerzo por superar la dificultad de no contar con estudios a largo plazo, aleatorios y que avalúen la ocurrencia de eventos cardiovasculares y de muerte, se realizó un modelo en el que se tomaron los resultados de los estudios lineales existentes con seguimiento a un año, hasta el 2006. En este modelo matemático se realizó una proyección indirecta a trece años de los resultados de estudios en los que se evaluaron cambios en la calcificación de arterias coronarias en dos grupos hipotéticos, los que recibirían acetato de calcio y los que recibirían Sevelamer. Para cada grupo se calculó el riesgo cardiovascular y muerte y se hizo una proyección de los costos derivados por la atención de los pacientes. Los resultados se resumen en una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares de 12% /año-tratamiento, y un ahorro teórico de 2200 dólares por vida salvada en el grupo de Sevelamer. Sin embargo estos resultados son logrados con base en proyecciones indirectas, por lo cual su aplicación no representaría una evidencia grado I (33).

Debido a que la evidencia sobre el beneficio en desenlaces clínicos no es definitiva, y los costos de los quelantes como el Sevelamer son elevados, se calculará el costo de la utilización de esta terapia en la población de este estudio,

con el fin realizar una discusión de los costos y beneficios si proyectamos los resultados para la población en hemodiálisis en Colombia.

Ante estos estudios hay que tener en cuenta que la homeostasis del metabolismo óseo es importante, por este motivo las guías K/DOQI son un parámetro para alcanzar las metas. Es así como cada quelante en particular tiene sus límites. Ante la necesidad de evitar generar en el paciente una enfermedad ósea adinámica u osteomalacia, la utilización del Sevelamer muestra su verdadera importancia, sin embargo aún no hay estudios que indiquen que realmente hay una menor incidencia de enfermedad ósea adinámica y riesgo de fractura.

Como se ha expuesto, mantener un equilibrio entre los componentes del eje parathormona, vitamina D, calcio y fósforo es de suma importancia para disminuir el número de muertes y fracturas. Por lo tanto el tratamiento de la hiperfosfatemia también debe mantener este equilibrio.

Si se tiene en cuenta el anterior análisis de las terapias cuando se compara la implementación del Sevelamer ( como lo indican las guías K/DOQI) con respecto a los quelantes de fósforo basados en calcio no se ha demostrado superioridad en desenlaces tales como mortalidad, enfermedad coronaria, enfermedad cerebro vascular, y descenso del fósforo serico, por tal motivo se coparan los costos de esta nueva terapia con el uso de quelantes basados en calcio.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Calcular el costo del uso de Sevelamer para pacientes en terapia de hemodiálisis en el área metropolitana de Bucaramanga, utilizando los criterios de las guías K/DOQI y basados en la población de pacientes que fueron controlados en las unidades renales de *Fresenius Medical Care* en el año 2005.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar los valores del calcio, fósforo, albúmina, parathormona.

Describir los procedimientos utilizados para el tratamiento de la hiperfosfatemia diferentes al Sevelamer.

Calcular el costo del uso de Sevelamer para cada una de las indicaciones según las guías K/DOQI.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 DISEÑO

Estudio observacional descriptivo de corte transversal para calcular el costo del uso de Sevelamar en pacientes con trastornos del metabolismo óseo sometidos a hemodiálisis en las unidades renales participantes.

**Definición de caso:** Se considero caso todo paciente con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis durante un periodo mayor a 12 semanas y que cumpliera con uno o más de los criterios de las guías K/DOQI para utilización de los quelantes de fósforo que no contengan calcio, ni aluminio, ni magnesio tales como Sevelamer.

#### 3.2 POBLACION

La población está constituida por el total de pacientes (154) con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) que estaban en el programa de hemodiálisis a septiembre 30 de 2005 en las dos unidades renales de *Fresenius Medical Care* localizadas en el área Metropolitana de Bucaramanga.

## VARIABLES

**Tabla 1. Variables**

| VARIABLES                  | DEFINICIÓN  | TIPO DE VARIABLE    |
|----------------------------|---|---------------------|
| EDAD                       | Tiempo en años desde el nacimiento referenciado en la cédula de ciudadanía  | Numérica y discreta |
| SEXO                       | Hombre<br>Mujer   | Nominal             |
| PESO                       | Peso seco medido en Kg. Por consulta al nefrólogo   | Numérica y continua |
| KT/V                       | Relación que representa la dosis de diálisis suministrada   | Numérica y continua |
| CAUSA DE IRC               | Causa atribuible de la IRC:<br>1. Diabetes Mellitas<br>2. Hipertensión Arterial<br>3. Glomerulopatía<br>4. Tóxicas<br>5. Otras<br>6. No determinada | Nominal             |
| CALCIO SÉRICO              | Corresponde al último valor de calcio corregido con albúmina, medido en mg%   | Numérica y continua |
| FÓSFORO SÉRICO             | Último valor de fósforo sérico medido en mg%, al momento de la recolección de los datos   | Numérica y continua |
| CONSUMO DE CALCIO MEDICADO | Cantidad en g de calcio que consume en forma medicada al momento de la recolección de los datos   | Numérica y continua |
| PARATOHORMONA              | Último vabr de PTH en suero al momento de la consulta, medido en picogramos / ml  | Numérica y continua |

| VARIABLES                  | DEFINICIÓN   | TIPO DE VARIABLE    |
|----------------------------|--|---------------------|
| ALBÚMINA SÉRICA            | Último valor de albúmina sérica medida en g%, al momento de recolección de los datos   | Numérica y continua |
| SEVELAMER                  | Cantidad en g/día, que consume al momento de la consulta   | Numérica y continua |
| ENFERMEDAD VASCULAR SEVERA | El grupo de referencia está constituida por pacientes amputados por pie diabético o enfermedad arterioclusiva severa, diagnosticados por imágenes reportadas en las historias clínicas | Nominal             |

Fuente: El Autor

### 3.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

**3.3.1 Fuentes de información.** Secundaria: los datos fueron recolectados de las historias clínicas de las unidades renales Fresenius Medical Care del área metropolitana de Bucaramanga.

**3.3.2 Instrumento.** Formato para recolección de datos de la historia clínica para el estudio de costo proyectado del uso de Sevelamer en pacientes con trastornos del metabolismo óseo sometidos a hemodiálisis en las unidades renales Fresenius Medical Care, situadas en el área metropolitana de Bucaramanga, a Septiembre 30 2005.

**Tabla 2. Instrumento de Recolección de Datos**

|                                     |  |                   |   |                       |   |                              |   |
|-------------------------------------|--|-------------------|---|-----------------------|---|------------------------------|---|
| CONSECUTIVO                         |  |                   |   | Número de cédula      |   |                              |   |
| Edad                                |  | Sexo              |   | Peso                  |   | Fecha de inicio hemodiálisis |   |
|                                     |  | H                 | M |                       |   |                              |   |
| Causas de IRC                       |  | 1                 | 2 | 3                     | 4 | 5                            | 6 |
| Enfermedad concomitante             |  | Diabetes Mellitus |   | Hipertensión Arterial |   | Otras                        |   |
| <b>Diálisis</b>                     |  |                   |   |                       |   |                              |   |
| Kt/v                                |  |                   |   |                       |   |                              |   |
| Carbonato de calcio                 |  |                   |   | Dosis                 |   |                              |   |
| Sí                                  |  | No                |   |                       |   |                              |   |
| Hidróxido de aluminio               |  |                   |   | Dosis                 |   |                              |   |
| Sí                                  |  | No                |   |                       |   |                              |   |
| Calcitriol                          |  |                   |   | Dosis                 |   |                              |   |
| Sí                                  |  | No                |   |                       |   |                              |   |
| Sevelamer                           |  |                   |   | Dosis                 |   |                              |   |
| Sí                                  |  | No                |   |                       |   |                              |   |
| <b>Últimos paraclínicos medidos</b> |  |                   |   |                       |   |                              |   |
| Calcio sérico                       |  |                   |   | mg%                   |   | Fósforo sérico               |   |
| PTH                                 |  |                   |   | pg/ml                 |   | Albúmina sérica              |   |
|                                     |  |                   |   |                       |   | g%                           |   |

**CONVENCIONES:**

Edad en años cumplidos

Peso en kilogramos

Causa de IRC:

1. Diabetes Mellitus
2. Hipertensión Arterial
3. Glomerulopatía
4. Tóxicas
5. Otras
6. No determinada

### 3.3.3 Recolección, almacenamiento y análisis de datos.

Se realizó una revisión de 154 historias clínicas en las unidades renales Fresenius Medical Care a las cuales se les aplicó el instrumento diseñado (ver instrumento). Los datos recolectados fueron ingresados a una base de datos electrónica de Excel, para su posterior análisis.

Inicialmente, se realizó un análisis univariado para describir las características de la población de estudio (con insuficiencia renal). Para las variables categóricas se calcularon porcentajes y para las continuas las medias con su desviación estándar. De esta manera se describieron las características generales de la población, las causas de IRC, las variables de laboratorio, entre otras variables, así como también, se estimó la proporción de pacientes que cumplían la indicación de uso Sevelamer según las guías. De acuerdo a esto último, se calculó el costo de la implementación de este medicamento en cada paciente y lo que costaría si el manejo se realizara con carbonato de calcio. Las unidades de estos costos fueron los pesos colombianos.

Adicionalmente, se identificaron cuales eran las principales indicaciones para el uso de sevelamer y se estimaron los costos asociados a cada indicación en la muestra estudiada.

Posteriormente, se hizo un análisis bivariado para comparar los subgrupos de pacientes con y sin indicación de sevelamer. Para las variables categóricas se empleó la prueba  $\chi^2$  y para las continuas, la prueba  $t$  de *Student*. Se consideró que una variable se asociaba a la indicación de sevelamer si tenía una  $p \leq 0,05$  en este análisis.

Finalmente, para tener una impresión global del efecto económico de la introducción del sevelamer sobre el manejo de la IRC, se calculó el incremento porcentual de los costos, tomando el valor de la hemodiálisis como monto base. Los mismos cálculos se hicieron para el carbonato de calcio.

**3.3.3.1 Software.** Utilizamos para el análisis de la información el siguiente software: Excel 2003 para recolección de datos y SPSS 13.0 para Windows para analizar datos.

**3.3.4 Consideraciones éticas.** Prevalció el criterio de respeto a la dignidad del paciente y a la protección de sus derechos y su bienestar.

El proyecto se llevo a cabo según lo establecido por la Resolución 008430 de octubre de 1993, capítulo 1, Art. 11, numeral a del Ministerio de Salud. En el cual se refiere a los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención

o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se les identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se solicitó permiso para permitir las revisiones de las historias clínicas a las respectivas directivas de las unidades renales que participaron en el estudio.

#### 4. RESULTADOS

En la Tabla 3 se observa la distribución de las variables utilizadas con su respectiva desviación estándar para las variables continuas; el promedio de edad fue 55 años, el peso promedio 61.7kilogramos, el promedio de kt/V fue 1.2 mostrando un adecuado parámetro de dosis de diálisis, el calcio sérico fue de 9.2 mg/dl mostrando un promedio normal, la enfermedad concomitante que más se presenta es la diabetes mellitus con un 47% seguida por otras causas con 17,2%, similar a las encontradas en otras series (32,34). El promedio de fosfato sérico fue 5.3 mg/dl, la albúmina sérica fue 4.02 mg/dl, el promedio de paratohormona fue 214,5 pg/ml, que, comparado con otros estudios, es un promedio bajo (32,34).

**Tabla 3. Características de la población con Insuficiencia Renal n=154**

| VARIABLE                    | RESULTADO    |
|-----------------------------|--------------|
| Edad años                   | 55,36± 15,1  |
| Sexo                        |              |
| Femenino %                  | 41           |
| Masculino %                 | 59           |
| Peso kg                     | 61,7 ± 12,55 |
| Kt/v                        | 1.24 ± 0.69  |
| Calcio sérico corregido mg% | 9,2 ± 0,87   |
| Causa de IRC                |              |
| Diabetes mellitas (%)       | 47,0         |
| Hipertensión Arterial (%)   | 16,0         |
| Glomerulonefritis (%)       | 5,2          |
| No determinadas (%)         | 13,6         |
| Otras (%)                   | 17,2         |
| Fósforo sérico (mg%)        | 5,3 ± 1,5    |
| Consumo de calcio medicado  |              |
| 0 mg (%)                    | 85,0         |
| 600 mg (%)                  | 5,2          |
| 1200 mg (%)                 | 4,5          |
| 1500 mg (%)                 | 0,6          |
| 1800 mg (%)                 | 3,9          |
| 2000 mg (%=                 | 0,6          |
| Albúmina sérica (g%)        | 4,02 ± 0,57  |
| %Ptes con PTH<150 (pg/ml)   | 55.5         |
| PTH (pg/ml)                 | 214,5±240.2  |

Desviación estándar \_+ Fuente: el autor

**Tabla 4. Características de los pacientes con y sin indicación para recibir quelantes de fósforo tipo Sevelamer**

|                       | Con indicación para Sevelamer<br>n = 47 (30.6%) | Sin indicación para Sevelamer<br>n=107 (69.4%) | Valor p  |
|-----------------------|---|--|----------|
| Género masculino      | 31 (65,96)                                      | 59 (55,14)                                     | 0,21     |
| Edad – Media (años)   | 54,17 ± 15,51                                   | 55,89 ± 15,02                                  | 0,52     |
| Peso – Media (kg)     | 63,49 ± 12,67                                   | 60,84 ± 12,47                                  | 0,23     |
| Kt/V – Media          | 1,16 ± 0,62                                     | 1,28 ± 0,73                                    | 0,29     |
| Albúmina – Media (g%) | 4,14 ± 0,46                                     | 3,96 ± 0,61                                    | 0,07     |
| Fósforo – Media (mg%) | 6,57 ± 0,97                                     | 4,76 ± 1,36                                    | <0,0001* |
| Etiología de IRC      |   |  |          |
| DM (%)                | 20 (42,55)                                      | 53 (49,53)                                     | 0,42     |
| Arteriopatía (%)      | 4 (8,51)  | 5 (4,67)                                       | 0,35     |
| HTA (%)               | 8 (17,02)                                       | 13 (12,15)                                     | 0,42     |

Desviación Estándar +\_

Fuente: el autor

Dado que la fosfatemia hace parte del criterio para administrar Sevelamer, esta diferencia estadística era esperada y no es relevante.

Se encontró un 30,6% de pacientes en diálisis que cumplen con uno o más criterios para la utilización de Sevelamer como parte del control del metabolismo óseo. Si se asume que cada paciente requiere una dosis de 3 a 6 tabletas en el día y cada tableta de Sevelamer tiene un costo \$3.050.00, los costos para esta población se aumentaría entre \$9150 y \$18300 pesos diarios por paciente, lo cual representa un incremento mensual de entre \$274.500 a \$549.000. Utilizando un manual de tarifas del Instituto de Seguros Sociales del 2004, se calcula que el aumento del costo de la hemodiálisis oscila entre el 9,6% y el 18,2%.

**Tabla 5. Comparación del costo del Sevelamer y del carbonato de calcio según dosificación**

|                     | Dosis   | Costo diario por paciente | Costo mensual por paciente | Costo anual por paciente |
|---------------------|---------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Sevelamer           | 2400 mg | \$9.150                   | \$274.500                  | \$3.294.000              |
|                     | 4800 mg | \$18.300                  | \$549.000                  | \$6.588.000              |
| Carbonato de calcio | 600 mg  | \$200                     | \$6.000                    | \$72.000                 |
|                     | 1800 mg | \$600                     | \$18.000                   | \$216.00                 |

Fuente: el autor

**Tabla 6. Incremento del costo de la Hemodiálisis con Sevelamer comparado con carbonato de calcio**

|                     | Dosis   | Costo anual por paciente | Costo de Hemodiálisis anual + quelante | Incremento porcentual |
|---------------------|---------|--------------------------|--|-----------------------|
| <b>Hemodiálisis</b> |         | \$34.257.600             |  |                       |
| Sevelamer           | 2400 mg | \$3.294.000              | \$37.551.600                           | 9.6%                  |
|                     | 4800 mg | \$6.588.000              | \$40.845.600                           | 18,2%                 |
| Carbonato de calcio | 600 mg  | \$72.000                 | \$34,644,600                           | 1%                    |
|                     | 1800 mg | \$216.000                | \$34,257,816                           | 3%                    |

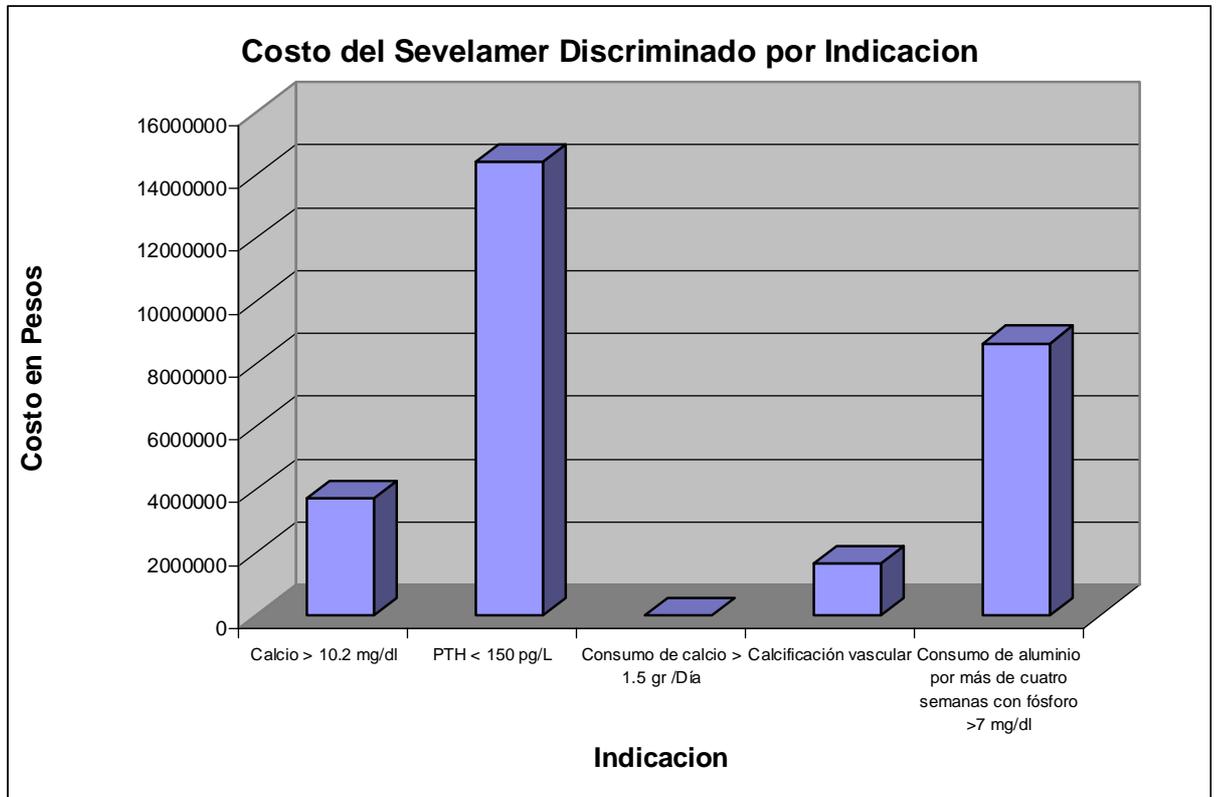
Fuente: el autor

**Tabla 7. Costo del Sevelamer discriminado por indicación (Fósforo>5,5mg%)**

| Indicación   | n  | Porcentaje de pacientes | Costo mensual                |
|--|----|-------------------------|------------------------------|
| Calcio > 10.2 mg/dl  | 9  | 19%                     | \$ 2.470.500 a 4.941.000     |
| PTH < 150 pg/L   | 35 | 74%                     | \$ 9.607.500 a \$19.215.000  |
| Consumo de calcio > 1.5 g/Día                                      |    |                         |                              |
| Calcificación vascular   | 4  | 8%                      | \$ 1.098.000 a \$ 2.196.000  |
| Consumo de aluminio por más de cuatro semanas con fósforo >7 mg/dl | 21 | 44%                     | \$ 5.764.500 a \$ 11.529.000 |

Fuente: el autor

**Gráfica 1. Costo promedio por indicación de Sevelamer.**



Fuente: el autor

## 5. DISCUSIÓN

Como se mencionó anteriormente las guías K/DOQI proponen varias estrategias para el control de los niveles de fósforo sérico como son los quelantes que contienen calcio, quelantes que contienen aluminio, quelantes que contienen magnesio y el Sevelamer, los cuales presentan diferencias en los costos. En los Estados Unidos de América la aplicación de estos criterios representa un costo anual de 781 millones de dólares (32).

Si los resultados de este estudio se aplicaran a toda la población que recibe diálisis en Colombia, estimada en 40/100.000 habitantes – cifra que representa aproximadamente 16000 pacientes (35)- se tendría que un 30.6% de los pacientes que requieren el uso de Sevelamer, generaría un costo promedio anual de \$23.716.000.000 de pesos colombianos, unos \$9.486.720 de dólares americanos, cifra con la que se puede cubrir el costo de 108000 sesiones de hemodiálisis o la ampliación de la cobertura de medicamentos que han demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular. Lo que equivale a la hemodiálisis para 705 pacientes/año.

En un estudio más reciente, donde también se midió el costo que representa la implementación de las guías K/DOQI en una unidad renal de Ontario, Canadá, donde se estudiaron 416 pacientes en hemodiálisis crónica, se encontró que un 53% de los pacientes cumplían con al menos un criterio para el cambio de calcio a Sevelamer, una cifra mayor a la encontrada en el presente estudio, probablemente secundaria a la menor cantidad de fósforo en la dieta promedio de los países en desarrollo.

De igual manera se reportó un costo promedio anual para esta cohorte de pacientes de US \$529,522 (34). En Canadá la población que recibe diálisis es de aproximadamente 13000 pacientes, y de aplicarse los resultados de este estudio los costos anuales aumentarían en 16 millones de dólares (34). De igual manera los autores de este estudio concluyen que no es posible realizar un análisis de costo-efectividad directo por la falta de estudios que demuestren beneficios en desenlaces clínicos fuertes. Sin embargo se estimó que para que el Sevelamer fuera costo-efectivo debería evitar 102 infartos, 42 accidentes cerebrovasculares y 47 puentes de arterias coronarias cada año (34).

Al comparar los resultados del presente estudio con los obtenidos a partir de los estudios previos sobre costos de Sevelamer, se encontró que el costo aumenta en

menor proporción neta; no obstante es importante considerar el bajo valor adquisitivo en nuestro medio y la menor proporción de pacientes que requieren el uso de Sevelamer según las guías K/DOQI, esto último probablemente debido a las diferencias dietéticas.

También llama la atención que no se encontró manera de comparar el costo efectividad. Sin embargo para la población del presente estudio el Sevelamer debe evitar al año 38 episodios de infarto agudo del miocardio, 16 episodios de accidentes cerebrovasculares y 17 episodios de puentes de arterias coronarias.

Resultados preliminares del *Dialysis Clinical Outcomes Revisited*, en el cual, de manera aleatoria, 2100 pacientes en hemodiálisis crónica recibieron Sevelamer o carbonato de calcio, mostraron que luego de tres años de seguimiento no se encontró mayor disminución de eventos cardiovasculares en el grupo que recibió Sevelamer (34). Estos resultados confirman aún que no hay un beneficio clínico demostrable en el uso de Sevelamer.

Como se demostró en el estudio CARE, uno de los beneficios del Sevelamer es la menor incidencia de elevación de los niveles de calcio sérico, pero no se ha demostrado asociación causal directa de la hipercalcemia y las calcificaciones de las arterias coronarias, así como si la disminución de estas calcificaciones incide en la reducción de la mortalidad cardiovascular (30).

En otro estudio en el que se estudiaron 48 pacientes y se compararon los niveles de fósforo, PTH y calcio sérico, antes de y dos semanas después de iniciado el tratamiento con Sevelamer, el resultado fue una disminución del fósforo sérico igual a la generada por los quelantes que contienen calcio o aluminio. Sin embargo a diferencia de estos dos últimos se encontró una disminución de la incidencia de niveles de calcio superior a los niveles recomendados por las guías K/DOQI (31).

Blacher et al reportaron que en un seguimiento realizado por cinco años a 110 pacientes en hemodiálisis, a los que se les midió la elasticidad y el grado de calcificación en las arterias coronarias, carótidas y aorta, a través de Tomografía y Ecodoppler, la elasticidad de las arterias carótidas fue el factor de riesgo más relevante para muerte de origen cardiovascular. Del mismo modo mostraron que por cada punto de aumento en el score Tomográfico, el riesgo de muerte cardiovascular se incrementa en 1.9 veces (36).

Teniendo en cuenta estos resultados se han llevado a cabo estudios donde se ha medido el impacto de los quelantes en estas calcificaciones, más no sus implicaciones en desenlaces clínicos. Algunos de estos estudios han mostrado que los quelantes de fósforo no cálcicos ni aluminicos como el Sevelamer, disminuyen el grado de calcificaciones de las arterias coronarias. En uno de estos estudios se comparó el efecto del Sevelamer y las sales de calcio sobre las

calcificaciones de las arterias coronarias, las cuales fueron medidas por Tomografía Computarizada al iniciarse el tratamiento y 18 meses después; a pesar de que los niveles de fósforo séricos eran similares en los dos grupos, se encontró una disminución del grado de calcificación de las arterias coronarias en el grupo tratado con Sevelamer (37).

Chertow et al, empleó una muestra aleatoria de 200 pacientes que recibieron Sevelamer o quelantes a base de calcio, y en los cuales realizó medición del grado de calcificaciones por medio de Tomografía de arterias coronarias y aorta torácica al inicio y a los 52 semanas, tras de lo cual no se halló diferencia en los valores de fósforo y producto CaxP, pero sí se encontró un nivel de calcificación menor en el grupo que recibió Sevelamer (38).

La importancia de estos resultados no se conoce, debido a que los estudios sobre el impacto del grado de las calcificaciones arteriales se han realizado de manera indirecta. En un estudio de casos y controles donde se comparó una población de 152 pacientes, los cuales fueron apareados uno a uno entre pacientes que recibieron Sevelamer con otros tratados con sales de calcio en el sistema Medicare de los Estados Unidos, se reportó una disminución estadísticamente significativa del número de hospitalizaciones de toda causa, en un rango del 46% al 56%, con un aparente disminución del 15% en costo asociado al uso del Sevelamer (39). Estos resultados pueden reflejar un sesgo si tenemos presente que los pacientes del programa Medicare son una población de bajos recursos económicos, con un mayor riesgo de hospitalizarse por otras enfermedades en donde los costos y la oportunidad de los medicamentos pueden ser deficientes.

En Colombia, donde la población en terapia dialítica es en su mayoría de escasos recursos, se necesitaría una comparación de los efectos del Sevelamer con grupos similares, por esta razón realizar un análisis comparativo del costo de la hospitalización y la terapia del Sevelamer es susceptible de arrojar resultados mucho más sesgados que en los Estados Unidos.

A diferencia de lo reportado en la revisión de Manns et col. (31) en la población de los EU y Canadá, en la que se encontró como indicación más frecuente el consumo elevado de calcio, el presente estudio mostró como causa principal para indicar Sevelamer, la PTH en niveles bajos y ningún paciente con aumento asociado a la necesidad de consumo de calcio por encima del límite permitido.

Estos resultados tal vez pueden deberse al uso del aluminio más frecuentemente para evitar el consumo elevado de calcio. Otra razón puede ser el consumo más bajo de calcio en la dieta de nuestra población, además por lo general los paquetes de diálisis sólo llevan incluidas dos mediciones anuales de PTH a diferencia de otros países donde se miden cuatro veces al año. Estos hallazgos pueden indicar que antes de implementar terapias costosas es necesario estudiar

las características específicas de dicha población, más aún cuando su efectividad o indicación depende de factores socioculturales o dietéticos.

Es de anotar también que la disminución del número de hospitalizaciones no se ha relacionado directamente con la administración de Sevelamer, y tampoco hay estudios clínicos que demuestren asociación causal entre el consumo de quelantes que contienen calcio con las calcificaciones vasculares o con mayor número de eventos cardiovasculares (38).

La mayor parte de la guía de metabolismo óseo está basada en la opinión de expertos, pero actualmente la evidencia del impacto en cuanto a costos y los pobres beneficios demostrados, permiten recomendar a las sociedades médicas evaluar los costos y beneficios de las guías de intervención antes de popularizarlas, especialmente cuando el impacto del incremento del costo es elevado.

En el presente estudio es difícil realizar una comparación directa de costos versus beneficio del uso del Sevelamer por paciente que recibe soporte dialítico, sin embargo los resultados obtenidos permiten concluir que la aplicación de las guías K/DOQI sobre el uso del Sevelamer, aumenta los costos de la terapia con hemodiálisis en la población objeto de estudio, entre un 9.6% y un 18.2%, siendo difícil determinar los beneficios en términos económicos a consecuencia de la falta de estudios aleatorios que identifiquen desenlaces clínicos mayores.

Este estudio no evaluó la morbilidad de la osteodistrofia renal no se pueden obtener conclusiones de sus beneficios a mediano y largo plazo.

La población estudiada representa una baja proporción de los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en Colombia de tal manera que se recomienda realizar un estudio que involucre una muestra representativa.

Otra de las limitaciones del estudio fue la dificultad para la búsqueda activa de calcificaciones vasculares severas, debido a la dificultad de consecución de las imágenes, o en muchos casos no fueron reportadas en las historias clínicas y por que la definición de el termino severo no es uniforme en los diferentes estudios, limitante que se encuentra en las guías K/DOQI de metabolismo óseo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Nolan CH., Phosphate binder therapy for attainment of K/DOQI bone metabolism guidelines. *Kidney Int* 2005;68:s7-s14
- 2) Habener, JF, Kemper, BW, Rich, A, Potts, JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res* 1976; 33:249.
- 3) Silver J., Ronen L., Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease *Kidney Int* 2005;67:s8-s12 *supp 95*
- 4) Rodrigues M., Cañadillas S., Lopez I., Regulation of parathyroid function in chronic renal failure. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:164–168
- 5) Al Aly Z., González E., Martin K., Parathyroid Hormona, Vitamin D, and Metabolic Bone Disease in Dialysis patients, en Allen Nissenson , *Clinical Dialysis, McGraw-Hill, cuarta edición 2005: 831-854*
- 6) Hruska, KA, Teitelbaum, SL. Mechanisms of disease: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:166.
- 7) Cannata- Am Andía JB: Adynamic bone and chronic renal failure: An overview. *J Med Sci* 2000;320:81-84
- 8) Cannata JB. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 1998;54:1000–16
- 9) Block GA, MD, Tempie E. Hulbert-Shearon, MS, Nathan W. Levin, Association of Serum Phosphorus and Calcium 3 Phosphate Product With Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients:A National Study. *Am J Kidney Dis* 1998;31: 607-617
- 10) Young E. W., Albert JM Predictors and consequences of altered mineral metabolism:The dialysis Outcomes and Practices Patterns Study. *Kidney Int* 2005 ; 67:1179-1187.
- 11) Atsumi K, Kushida K, Yamaszaki K, ShimizuS, Ohmura A, Inoue T: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:287–293.

- 12) Block G.A. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clinic Nephrol* 2000; 4:318-324.
- 13) Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J: Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 1988;30:57–62.
- 14) Malluche HM, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialysed patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S62–7
- 15) Steven L., Djurdjev O., Cardew S., Calcium, Phosphate, and Parathyroid Hormone Levels in Combination and as a Function of Dialysis Duration Predict Mortality: Evidence for the Complexity of the Association between Mineral Metabolism and Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 770–779
- 16) Ganesh S.K., Stack A.G., Levin NW., Association of Elevated Serum PO<sub>4</sub>, Ca \_ PO<sub>4</sub> Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131–2138.
- 17) Block GA, Klassen PS, Lazarus M, Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2208–2218
- 18) Slinin Y., Foley R., Collins A., Calcium, Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients: The USRDS Waves 1, 3, and 4 Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1788–1793
- 19) Kestenbaum B., Sampson J., Rudser K., Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-528
- 20) Menon V., Greene T., Pereira A., Relationship of Phosphorus and Calcium-Phosphorus Product With Mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:455-463
- 21) Melamed ML., Eustace J., Plantinga L., Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70: 351–357
- 22) Coladonato J., Control of Hyperphosphatemia among Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: S107–S114
- 23) Emmett M., A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Inter* 2004;66: s25-s32
- 24) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 4(suppl 3): S1-S102

- 25) Sheikh MS., Manguire J., Emmett M., Reductions of dietary phosphorus absorption by phosphorus binder. A theoretical in vitro and in vivo study. *J Clin Invest* 1989; 83: 66-73
- 26) Schiller LR., Santa Ana C., Sheik MS., Effect of the time of administration of Calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 1989; 320: 1110-1113
- 27) Chertow G., Burke S., Lazarus J., Poly[allylamine hydrochloride] (Renagel): A not calcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(1):66-77
- 28) Chertow G., Burke S., Dillon M., Long term effects of sevelamer hydrochloride on the calciumxphosphate product and lipid profile of haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplat* 1999;14:2907-2915.
- 29) Veerle P. Persy, Geert J. Behets, An R. Bervoets, Lanthanum: A Safe Phosphate Binder *Seminars in Dialysis* 2006;19:195–199.
- 30) Quinibi W., Hootkins R., McDowell LL., Treatment of hyperphosphatemia in haemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE study). *Kidney Int* 2004;65:1914-1926
- 31) Godlberg D., Dillon M., Slatopolsky E., Effect of Renagel, a Calcio-and Aluminium –free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intac parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2303-2310
- 32) Manns B., Stevens L., Misculin D., A systematic review of sevelamer in ERSD and analysis of its potential economic impact in Canada and the Unites States. *Kidney Int* 2004; 66: 1239-1247.
- 33) Huybrechts K., Caro J.J., Wilson D., Health and Economic Consequences of Sevelamer Use for Hyperphosphatemia in Patients on Hemodiálisis. *Value in Health* 2005;8:549-561
- 34) White CA., Jaffey J., Magner P., Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 312–317
- 35) Asociación Colombiana de nefrología e hipertensión arterial  
.www.asocolnef.org
- 36) Blancher J., Guerin AP., Pannier B. et al: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end stage renal disease. *Hypertension* 2001;38: 938–942

- 37) Geoffrey A., David M., James E., Effects of Sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patient new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68: 1815–1824
- 38) Chertow G., Burke S., Raggi P., Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Inter* 2002; 62: 245-252
- 39) Collins A., Peter W., Dalleska F., Hospitalizations risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients. *Clin nephrol* 2000;54: 334-341