

Captoreadores de fósforo. ¿El precio determina la elección?: No

Elvira Fernández-Giráldez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Universidad de Lleida. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLLEIDA). Lleida

Nefrología 2012;32(2):240-4

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11317

La controversia a la que alude el título surge como consecuencia de diferencias sustanciales en el precio entre dos familias de este tipo de fármacos: los que contienen calcio en su composición (precios más bajos) y aquellos libres de calcio (precios más elevados). En adelante, denominaremos a los captoreadores de fósforo con contenido cálcico «captoreadores con calcio», y a los libres de calcio, «captoreadores sin calcio».

Defiendo la opinión de que el precio no debe determinar la elección del fármaco, en este caso el captoreador de fósforo, por parte del médico. Las líneas argumentales que sustentan mi postura son:

1. El concepto de valor del medicamento debe sustituir al de precio.
2. Los captoreadores de fósforo libres de calcio tienen valor añadido en salud.
3. El papel del médico debe centrarse en obtener el máximo beneficio para el paciente.

EL CONCEPTO DE VALOR DEL MEDICAMENTO DEBE SUSTITUIR AL DE PRECIO

Existe un complejo entramado de organismos y comisiones oficiales, sustentados por un marco legislativo bien definido, para determinar el precio de un medicamento¹. Las competencias de estos organismos abarcan diferentes niveles territoriales: a nivel europeo, la European Medicines Agency, con sede en Londres, que tiene potestad para autorizar la comercialización de un fármaco en cualquier país de la Unión Europea; a nivel estatal, la Comisión Interministerial de Pre-

cios del Medicamento (Ministerio de Economía y Hacienda y Ministerio de Industria, Turismo y Comercio), la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (elabora el informe de utilidad terapéutica), el Ministerio de Sanidad y Consumo (decide la financiación por el Sistema Nacional de Salud); a nivel de Comunidades Autónomas (CC AA), existen organismos propios que tienen también potestad en esta regulación. Por último, para evitar desigualdades, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ejerce un papel de árbitro entre las diferentes CC AA. Paralelamente, se ha creado también un Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos integrado por algunas CC AA: Cataluña, Andalucía, País Vasco y Aragón.

Esta complejidad organizativa obedece a la necesidad de alcanzar un *precio* que refleje el equilibrio entre diferentes intereses: a) los industriales, que pretenden un beneficio económico para la empresa que incluya el margen suficiente para la inversión en I+D; b) los de la sanidad pública, que debe, de manera urgente, controlar la factura farmacéutica, y c) los del médico, que debe buscar el beneficio en salud de nuevos medicamentos.

Sin embargo, el concepto *precio* es un concepto obsoleto, y la mirada simplista al precio nos puede conducir a utilizar fármacos de bajo precio ineficaces o a no utilizar fármacos eficaces de alto precio. Por ello, es lógico preguntarse si un fármaco determinado vale lo que cuesta, es decir, si la sociedad está dispuesta a pagar ese precio por el beneficio en salud que proporciona.

Por tanto, las agencias y los organismos implicados deben fijar el precio ajustado al *valor añadido* del medicamento. Este proceso es laborioso, requiere conocimientos específicos y por ello deben realizarlo profesionales expertos. Merece la pena detenerse en conocer cuál es la caja de herramientas que permite ensamblar los conceptos de *precio* y *valor*. En el primer estadio se valora la «utilidad terapéutica» (eficacia y seguridad), mediante ensayos frente a placebo, que conduce a la autorización de la comercialización. En el segundo estadio se analiza el «valor terapéutico añadido» (va-

Correspondencia: Elvira Fernández Giráldez
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Universidad de Lleida.
Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLLEIDA). Lleida.
efernandez@arnau.scs.es

lor incremental frente a fármacos que ya están en el mercado), mediante ensayos «head to head», que comparan el fármaco que hay que valorar con otros tratamientos ya disponibles; conduce a la autorización de la financiación pública. El último paso es establecer el «valor social» (lo que la sociedad está dispuesta a pagar). Varía entre países y establece una cuantía por año de vida ajustado a la calidad de vida (AVAC), que se toma como umbral que no debería ser traspasado. En nuestro país, se considera que un tratamiento es eficiente cuando su ratio coste-efectividad se encuentra por debajo del umbral de 30.000 € por AVAC².

Llama la atención la variabilidad entre países. En Inglaterra, donde la agencia NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) ha sido referencia en este modelo, se han creado desigualdades que han llevado a plantear al Gobierno británico introducir, para 2014, un nuevo sistema de fijación de precio de los medicamentos basado en su valor (*value-based system*)³.

Estos procedimientos, llevados a cabo por profesionales especializados, deberían proporcionar al médico la seguridad de prescribir cualquier fármaco disponible en el mercado buscando de manera exclusiva el beneficio en salud. Sin embargo, se pide al médico que tome una decisión basada en el precio con argumentos economicistas y en ocasiones demagógicos. La corresponsabilidad en el gasto farmacéutico no significa anteponer el precio al beneficio en salud, sino adoptar una postura activa en la búsqueda del valor añadido de manera independiente de los intereses de la industria.

LOS CAPTORES SIN CALCIO TIENEN VALOR AÑADIDO EN SALUD

- No contribuyen a la nociva sobrecarga de calcio en la enfermedad renal crónica (ERC).
- Enlentecen la progresión de la calcificación vascular.
- ¿Disminuyen la hospitalización y la mortalidad en mayores de 65 años?
- Mayor papel en la prevención por la posibilidad de utilización en fases más precoces de ERC.
- El sevelamer posee efectos pleiotrópicos beneficiosos.

No contribuyen a la nociva sobrecarga de calcio en la ERC

Los captadores con calcio disponibles en el mercado tienen diferente contenido cálcico y contribuyen de manera desigual, por tanto, a la sobrecarga de calcio. Ateniéndome al cálculo realizado por Daugirdas et al.⁴, en el que se tiene en cuenta la can-

tidad de calcio elemento necesaria por unidad de capacidad quelante, el carbonato cálcico requiere 400 mg y le siguen el acetato de calcio, que requiere 250 mg, y el OsvaRen® (acetato de calcio 435 mg/carbonato de magnesio 235 mg), que necesita 213 mg.

En la valoración del riesgo de provocar sobrecarga de calcio debemos diferenciar dos contextos en el curso de la ERC: antes y después del inicio de diálisis o de perder la función renal.

La calciuria se reduce de manera progresiva a medida que disminuye la función renal. La sobrecarga de calcio que este hecho provoca queda amortiguada por el descenso progresivo de los niveles de calcitriol y, consecuentemente, por una disminución de la absorción intestinal de calcio⁵. Por tanto, en esta etapa, la administración de compuestos de calcio y/o de vitamina D en cualquiera de sus formas magnifica el riesgo de sobrecarga cálcica en relación con la severidad de la insuficiencia renal.

En la etapa de diálisis, no existen pérdidas renales y nos debemos enfrentar a estudios de cinética que están sometidos a múltiples variables, como el grado de ultrafiltración y el contenido de calcio del dializado. Remito a un riguroso estudio de Gotch et al.⁶ que analiza diferentes supuestos e introduce el concepto de adaptar la concentración de calcio del dializado en función del tratamiento con vitamina D y del tipo de contenido de calcio de los captadores de fósforo. Dejar de administrar vitamina D para poder tratar con compuestos de calcio es una práctica clínica no adecuada a la evidencia existente, ya que la vitamina D tiene efectos beneficiosos sobre la supervivencia. Debería priorizarse su administración y ajustar posteriormente los ingresos de calcio (dializado y/u oral).

Cuando el calcio que entra en el organismo es superior al que se pierde, el exceso debería depositarse en el hueso. Sin embargo, la capacidad amortiguadora del hueso como reservorio de calcio desciende con la edad, llegando a ser prácticamente nula en la edad adulta. Depende también de otras variables, como los niveles de paratohormona (PTH). Niveles bajos se acompañan de adinamia ósea y anulan su capacidad de absorción de calcio, y niveles elevados aumentan la reabsorción ósea con paso de calcio desde el compartimento óseo al plasmático.

La pregunta que nos hacemos los clínicos es: ¿hasta dónde podemos llegar con la administración de calcio? Desgraciadamente, no existe un marcador plasmático útil del grado de sobrecarga de calcio, y nuestra decisión debe basarse en el conocimiento de la fisiología para evitar utilizar los siguientes conceptos de manera equivocada:

- **El calcio plasmático no es un indicador del calcio orgánico total.** El calcio extracelular supone sólo el 0,1% del calcio total. Sin embargo, la mayoría de los trabajos que defienden el uso de los compuestos de calcio argumentan ausencia de efectos adversos basándose en el número de episodios de hipercalcemia o niveles

plasmáticos de calcio. Transcribo un párrafo de la revisión de Moe⁷ en el que argumenta su posición en contra de los captadores de fósforo con contenido cálcico: «*Advocates of calcium-based binders stop here and argue that calcium-based binders therefore are toxic only in the setting of hypercalcemia, but the nephrologist (and endocrinologist and the physiologist) who understands the difference between homeostasis and balance knows that there is more to calcium than meets the eye on the laboratory reports*».

- **El concepto de homeostasis del calcio no debe confundirse con el de balance de calcio.** El balance en cualquier sistema es la diferencia entre ganancias y pérdidas. La naturaleza ha diseñado un sistema que permite mantener un balance positivo mientras el hueso está creciendo, alcanzando un pico de contenido óseo de calcio entre los 20 y los 30 años de edad. En la posmenopausia se inicia en las mujeres un balance negativo. La homeostasis trata de mantener el calcio plasmático en niveles normales sirviéndose de una compleja maquinaria de piezas interrelacionadas que lo regulan⁷.

Que la sobrecarga de calcio es nociva se ha demostrado en la población general. El reciente metaanálisis realizado por Bolland et al.⁸ pone de manifiesto que aumenta el riesgo de infarto de miocardio en mujeres tratadas con suplementos de calcio. En pacientes con ERC, existen numerosos estudios. Son resultados demostrativos del efecto nocivo de la sobrecarga de calcio los publicados por Miller et al.⁹, en 107.200 pacientes en hemodiálisis, en los que la media del calcio sérico durante 5 años aumenta el riesgo de mortalidad a partir de 10 mg/dl, dentro de un rango de fósforo sérico de entre 3,5 y 5,5 mg/dl.

Enlentecen la progresión de la calcificación vascular

El primer estudio aleatorizado que comparaba la calcificación coronaria y aórtica cuantificada, mediante tomografía axial computarizada, entre sevelamer y compuestos de calcio fue el Treat to Goal Study¹⁰, patrocinado por Genzyme, en el que se demostró en arterias coronarias a las 26 y 52 semanas una progresión significativamente inferior con el sevelamer (14 vs. 0% y 25 vs. 6%), respectivamente. Los resultados fueron similares en la aorta. El estudio RIND¹¹ en pacientes incidentes en hemodiálisis, aleatorizados a sevelamer o captadores cálcicos, seguidos a los 6, 12 y 18 meses, también demuestra en todos los intervalos que el incremento absoluto de la calcificación fue superior con compuestos de calcio.

Estos estudios dejaron la duda de si la menor progresión de la calcificación vascular con sevelamer se debía a su efecto beneficioso sobre el perfil lipídico. Con el patrocinio de Fresenius, se realiza un ensayo de «no inferioridad» (CARE-2 trial), en cuya declaración de conflictos de interés consta que son coautores un empleado de Fresenius y un empleado de Nabi Biopharmaceutical (que había comercializado Phos-

lo[®])¹². Se administra atorvastatina a ambos grupos para alcanzar un colesterol LDL inferior a 70 mg/dl. No existieron diferencias en la progresión de la calcificación coronaria, por lo que se concluye que el efecto beneficioso del sevelamer es probablemente debido su efecto hipolipemiante. El análisis cuidadoso de los datos muestra importantes limitaciones: 1) El porcentaje de pacientes tratados con estatinas (con mecanismo hipolipemiante diferente del sevelamer) fue superior en pacientes tratados con captador de calcio (97 vs. 79%, respectivamente). 2) Existió una importante pérdida de seguimiento (42,7 y 30%, respectivamente). 3) La población estudiada presentaba mayores niveles de PTH, más fumadores y diabéticos que en el Treat to Goal Study.

¿Disminuyen la hospitalización y la mortalidad?

Es lógico pensar que, si la elevada morbimortalidad cardiovascular en pacientes con ERC se debe, al menos en parte, a la severidad y precocidad de la calcificación vascular que presentan, el efecto sobre ésta debería trasladarse a una disminución de la morbimortalidad. Con este objetivo, y con el patrocinio de Genzyme, se plantea el estudio DCOR, con un diseño aleatorizado que compara sevelamer y compuestos de calcio¹³. A pesar de alcanzarse un reclutamiento (1068 pacientes) y un número de eventos (580) que aseguraban el poder estadístico necesario, no se pudo demostrar superioridad del sevelamer sobre la supervivencia a los dos años. Sin embargo, el análisis estadístico mostró interacción significativa entre tratamiento y edad ($p = 0,02$), lo que permitió un subanálisis en pacientes de más de 65 años que demostró una disminución de un 23% en la mortalidad en los pacientes tratados con sevelamer.

St Peter et al.¹⁴ realizan un subanálisis de los datos del DCOR, con un seguimiento basado en los datos de las historias clínicas de los Centros Medicare y Medicaid Services (no en visitas de seguimiento). Aunque los pacientes se agrupan por intención de tratar, y puede haber cambios de pacientes entre grupos, el mayor tiempo de seguimiento permitió recoger 857 muertes frente a las 442 del DCOR. A pesar de ello, no se observaron diferencias en la supervivencia entre grupos. Se observó también interacción entre tratamiento y edad ($p = 0,01$), pero después de ajustar por otras variables el valor de la p no alcanzó la significación estadística ($p = 0,06$) y, por tanto, no se realizó el subanálisis por edad. Es interesante señalar como partiendo de los mismos datos, por diferencias mínimas en el valor del p , pueden alcanzarse conclusiones diferentes con enormes implicaciones en la práctica clínica. Un resultado de interés en este estudio fue una frecuencia de hospitalizaciones (10%) y de duración de la hospitalización (12%) inferior en los pacientes tratados con sevelamer, lo que debe tenerse en consideración en los estudios de coste-eficacia¹⁵.

Sin embargo, un análisis *post-hoc* del estudio RIND¹⁶ sí logra demostrar superioridad en supervivencia para el sevelamer

(11 vs. 23 muertes) en pacientes incidentes en hemodiálisis seguidos durante 44 meses y con sólo dos pacientes perdidos para seguimiento.

También encuentran beneficios en la supervivencia en pacientes mayores de 65 años, de manera similar al DCOR, en un estudio prospectivo y aleatorizado en 1354 pacientes, en los que se utiliza como captador sin calcio el carbonato de lantano¹⁷.

Mayor papel en la prevención por la posibilidad de utilización en fases más precoces de ERC

La disminución de la calciuria hace que la administración de calcio aumente el riesgo de sobrecarga cálcica, sobre todo en aquellos pacientes que reciben vitamina D en cualquiera de sus formas.

Existen pocos datos en fases tempranas de ERC. El único estudio en estadios 3 a 5 de ERC¹⁸ compara la progresión de la calcificación coronaria en 2 años, en pacientes con dieta baja en fósforo, compuesto cálcico y sevelamer, observándose que ésta no aumenta únicamente en los pacientes tratados con sevelamer. Es de interés el dato de que el fósforo sérico se encontraba en el rango de la normalidad en los tres grupos.

El sevelamer posee efectos pleiotrópicos beneficiosos

Es sobradamente conocido que el sevelamer mejora el perfil lipídico. Quizá son menos conocidos sus efectos antiinflamatorios demostrados utilizando como biomarcadores la proteína C reactiva o la fetuina A, ambos implicados en el proceso de ateromatosis, desnutrición, calcificación vascular y mortalidad¹⁹.

Navarro et al.²⁰, en un estudio a corto plazo (3 meses), pero de excelente diseño (prospectivo y aleatorizado), observan como en los pacientes tratados con sevelamer no sólo descienden las interleucinas inflamatorias, sino que éstas aumentan de manera significativa en los pacientes tratados con acetato cálcico. Simultáneamente, en pacientes tratados con sevelamer descienden los niveles de endotoxinas y CD4 sin que se observe modificación con el captador de calcio. Aunque deben realizarse estudios para dilucidar el mecanismo antiinflamatorio del sevelamer, los clínicos no deben obviar estos resultados tan contundentes.

EL PAPEL DEL MÉDICO DEBE CENTRARSE EN OBTENER EL MÁXIMO BENEFICIO PARA EL PACIENTE

En la elección de un fármaco, el médico está sometido a una serie de «presiones». Una vez que se ha autorizado la comercialización de un fármaco (ficha técnica), que se ha sometido

al sistema de regulación de precios para nuevos fármacos por los organismos competentes y que se ha incorporado a las guías de práctica clínica, el médico podría pensar que puede ejercer su libertad de prescripción buscando el mayor beneficio para su paciente.

A pesar de ello, el médico suele ampliar su información en las fuentes habituales: literatura médica y reuniones científicas. Internet ha facilitado el acceso a un gran volumen de textos científicos que habitualmente se seleccionan por el prestigio de sus autores o de las revistas donde aparecen publicados. Sin embargo, existe una información que consta generalmente al final del texto y que es de sumo interés en la interpretación de los datos: los conflictos de interés, los cuales deben leerse detenidamente para discernir entre patrocinio sin intervención en el diseño del trabajo, y al cual el patrocinador no debe acceder hasta la elaboración definitiva del artículo, y otros patrocinios donde constan empleados de la industria farmacéutica entre los autores.

Otra gran fuente de información son los foros de la industria farmacéutica, donde posiblemente no siempre se recogen de manera objetiva las opiniones contrarias a los intereses del organizador.

Por otro lado, la dificultad para publicar resultados negativos provoca que dispongamos de una información sesgada.

Finalmente, las políticas de control de gasto farmacéutico se imponen cada vez con más fuerza en un escenario de crisis económica sin precedentes como el que estamos padeciendo. Por ello, el médico debe adquirir una opinión formada, basada en la información objetiva y en su experiencia clínica.

¿Qué criterio debe prevalecer en la decisión de prescripción? En mi opinión, el beneficio en salud, que constituye la esencia de la profesión médica desde los tiempos de Hipócrates hasta la declaración de Ginebra, la cual debería constituir nuestro referente ético²¹.

Resalto las palabras del ministro inglés de salud para defender su política de fijación de precio basada en el valor (*value-based system*): «*It is vital that doctors are able to prescribe medicines that they think will benefit their patients. They must be able to focus on what matters most – achieving the best health outcomes for their patient, not debating the price of a drug. Value-based pricing will ensure this happens*»²².

Todo ello no implica que el médico deba mantener una actitud pasiva en el complejo entramado de fijación del precio/valor del medicamento. Su corresponsabilidad en el sistema público de salud, e incluso como ciudadano, exige que mantenga una postura activa para que se alcance un precio ajustado a lo que nuestra sociedad está dispuesta (o puede) pagar.

Finalmente, me atrevo a enumerar una serie de acciones que considero que las sociedades científicas deberían promover:

1. Estimular debates científicos independientes de la industria farmacéutica.
2. Establecer mecanismos de transparencia y códigos éticos que permitan una colaboración con la industria farmacéutica para promover la innovación y el desarrollo de nuevos fármacos que supongan un beneficio en salud para el paciente. El hecho de que un ensayo esté patrocinado por un laboratorio farmacéutico no lo invalida. El exagerado coste de ensayos que requieren una población numerosa para alcanzar el poder estadístico necesario hace muy difícil que se puedan llevar a cabo con fondos públicos.
3. Exigir que la necesidad de controlar el gasto farmacéutico recaiga especialmente en las agencias y organismos orientados a tal fin, para que los medicamentos salgan al mercado con un «precio» ajustado a su «valor».

En definitiva, abogar por mecanismos que garanticen la transparencia en la relación investigación-práctica clínica-industria no debe presuponer que las fuentes patrocinadas no sean fiables. En justicia, debemos reconocer y agradecer a la industria farmacéutica los medios que emplea en facilitar la formación continuada y su enorme contribución al desarrollo y a la innovación farmacológica.

Conflictos de interés

La autora declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piña Mavarez E, Suárez Serrano ME. Mecanismos de regulación de la industria farmacéutica española: una valoración del pacto de estabilidad Gobierno-Industria farmacéutica 2001-2004. *Universia* 2009;3:88-103.
2. Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83:59-70.
3. Faden RR, Chalkidou K. Determining Value of Drugs – The evolving British Experience. *N Engl J Med* 2011;364:1289-91.
4. Daugirdas JT, Fin WF, Emmett M, Chertow GM, and the Frequent Hemodialysis Network Trial Group. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* 2011;24:41-9.
5. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1171-6.
6. Gotch F, Levin NW, Kotanko P. Calcium Balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the interrelationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif* 2010;29:163-76.
7. Moe SM, Chertow GM. The case against calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:697-703.
8. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, McLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
9. Miller EJ, Kovesdy CP, Norris KC, Mehrotra R, Nissenson AR, Kopple JD, et al. Association of cumulative low or high serum calcium levels with mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;32:403-13.
10. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the terat to goal group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
11. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisback A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815-24.
12. Quinibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Díaz-Buxo JA, et al., on behalf of the Care-2 investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952-65.
13. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of Sevelamer and calcium based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130-7.
14. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):445-54.
15. Winkelmayer WC, Tonelli M. Phosphate binder choice in dialysis patients: A call for evidence-based rather than marketing-based clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2008;51:362-5.
16. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(5):438-41.
17. Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin* 2009;25:3021-8.
18. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or Sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255-61.
19. Lin YF, Chien CT, Kan WC, Chen YM, Chu TS, Hung KY, et al. Pleiotropic effects of sevelamer beyond phosphate binding in end-stage renal disease patients: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Drug Investig* 2011;31(4):257-67.
20. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Donate-Correa J, Cazaña-Pérez V, García-Pérez J. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD 14 and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2272-9.
21. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/g1/>
22. http://www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Statements/DH_128446