

# Estudio REFOS: eficacia y seguridad del carbonato de lantano en la práctica clínica en España

José-Vicente Torregrosa<sup>1</sup>, Emilio González-Parra<sup>2</sup>, M. Teresa González<sup>3</sup>, Jorge Cannata-Andía<sup>4</sup>, REFOS\*

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. REDinREN del ISCIII. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. REDinREN del ISCIII. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. REDinREN del ISCIII. Hospital de Bellvitge. Barcelona

<sup>4</sup> Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo

Nefrología 2014;34(3):360-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Mar.12287

## RESUMEN

El carbonato de lantano es un potente captor de fósforo que en ensayos clínicos ha mostrado eficacia y seguridad para el manejo de la hiperfosforemia, aunque existen pocos datos en la práctica clínica habitual. El objetivo del estudio fue evaluar, en la práctica clínica habitual, su eficacia y seguridad en pacientes en diálisis. Se recogieron, retrospectivamente, datos de 15 meses de seguimiento, correspondientes a los 3 meses previos al inicio del tratamiento con carbonato de lantano y 12 meses después del inicio. Los datos incluían valores séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, enzimas hepáticas y hemograma, así como la dosis diaria prescrita de carbonato de lantano, la medicación concomitante, el cumplimiento terapéutico y los eventos adversos. Se incluyeron 674 pacientes, de los cuales completaron el estudio 522. Los abandonos se debieron en mayor medida a trastornos gastrointestinales (26 %) e hipofosfatemia (19 %). El fósforo sérico disminuyó de  $6,4 \pm 1,7$  mg/dl (inicio) a  $4,9 \pm 1,4$  mg/dl (12 meses) ( $p < 0,001$ ). Al final del seguimiento el 47 % se encontraba dentro del rango de fósforo deseado (3,5-5 mg/dl). No hubo variaciones significativas en el resto de los parámetros. Dosis inicial de carbonato de lantano: 1900 mg/día, y dosis final: 2300 mg/día. Las variables que se asociaron de forma independiente con la fosforemia final fueron el fósforo sérico basal y el cumplimiento terapéutico. Respecto a la seguridad, se observaron 238 efectos adversos leves o moderados que ocurrieron en 117 pacientes, estando el 88 % relacionado con alteraciones gastrointestinales. En conclusión, el carbonato de lantano reduce los valores séricos de fósforo en pacientes en diálisis con un buen perfil de seguridad y aceptable adherencia a este, siendo los trastornos gastrointestinales el efecto adverso más frecuente.

**Palabras clave:** Fósforo. Carbonato de lantano. Captadores de fósforo. Diálisis.

**Correspondencia:** José Vicente Torregrosa  
Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.  
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.  
Villarroel, 170. 0836 Barcelona  
vtorre@clinic.ub.es

## REFOS study: Efficacy and safety of Lanthanum Carbonate in clinical practice in Spain

### ABSTRACT

Lanthanum carbonate is a powerful phosphate binder that has shown efficacy and safety in clinical trials for hyperphosphataemia management, although there are few data in regular clinical practice. The study's objective was to evaluate, in regular clinical practice, its efficacy and safety in patients on dialysis. We retrospectively collected data from 15 months of monitoring, corresponding to 3 months prior to the start of treatment with lanthanum carbonate until 12 months after the start. Results included values of serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, iPTH, hepatic enzymes and haemogram, as well as the daily prescribed dose of lanthanum carbonate, the concomitant medication, treatment compliance and adverse events. 647 patients were included of which 522 completed the study. Abandonment, for the most part, were due to gastrointestinal disorders (26%) and hypophosphatemia (19%). Serum phosphorus decreased from  $6.4 \pm 1.7$  mg/dL (start) to  $4.9 \pm 1.4$  mg/dL (12 months) ( $P < .001$ ). At the end of the monitoring period, 47% were within the desired phosphorus range (3.5-5 mg/dL). There were no significant variations in the remaining parameters. Initial dose of lanthanum carbonate: 1900mg/day; and end dose: 2300mg/day. The variables independently associated with phosphataemia were baseline serum phosphorus and treatment compliance. In relation to safety, we observed 238 slight or moderate adverse effects in 117 patients, with 88% linked to gastrointestinal abnormalities. In conclusion, lanthanum carbonate reduces the serum phosphorus values in patients on dialysis with a good safety profile and acceptable adherence to that profile, with gastrointestinal disorders being the most frequent adverse effect.

**Keywords:** Phosphorus. Lanthanum carbonate. Phosphate binders. Dialysis.

## INTRODUCCIÓN

Las personas con enfermedad renal crónica (ERC) presentan una tasa de mortalidad superior a la población general, princi-

palmente debido a eventos cardiovasculares. Estos se deben a una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como son la propia ERC, la diabetes mellitus, la dislipidemia y la hipertensión arterial, y también, de manera relevante, la hiperfosforemia<sup>1-3</sup>.

Las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) aconsejan para los pacientes en diálisis valores séricos de fósforo de entre 3,5 y 5 mg/dl<sup>4</sup>. Las recomendaciones actuales de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) son algo más exigentes y sugieren valores séricos entre 3,5 y 4,5 mg/dl, si bien los consideran aceptables hasta 5 mg/dl<sup>5</sup>. La razón principal de este control estricto del fósforo sérico es el hecho de que existe evidencia experimental y clínica en relación con la asociación entre hiperfosforemia con calcificación vascular, hiperparatiroidismo secundario y, sobre todo, con aumento de la morbimortalidad<sup>1-3,6,7</sup>.

A pesar de la restricción dietética de fósforo y la mejoría de las estrategias de diálisis, un porcentaje elevado de pacientes requiere captadores de fósforo para mantener un control del fósforo sérico dentro de los márgenes de seguridad recomendados<sup>7</sup>. El carbonato de lantano es un potente captador de fósforo disponible en nuestro país desde 2008, que en ensayos clínicos ha mostrado su eficacia y seguridad para el manejo de la hiperfosforemia<sup>8-13</sup>, aunque existen pocos datos respecto a su eficacia en la práctica clínica habitual, objetivo central del presente estudio.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El objetivo del estudio fue evaluar, en la práctica clínica habitual, la eficacia y seguridad del carbonato de lantano como captador de fósforo en pacientes en diálisis. El estudio se realizó en 49 centros españoles en los que se recogieron retrospectivamente datos de 15 meses de seguimiento, correspondientes a los 3 meses antes del inicio del tratamiento con carbonato de lantano y a los 12 meses posteriores al inicio de este. La prescripción se realizó a criterio del nefrólogo que manejaba al paciente. Se incluyeron 680 pacientes con ERC en diálisis que iniciaron tratamiento con carbonato de lantano para control de su hiperfosforemia. Esta última se definió como fósforo sérico > 5 mg/dl. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de edad superior a 18 años que hubieran seguido tratamiento con carbonato de lantano durante al menos un mes.

Los criterios de exclusión fueron: hospitalización o cirugía reciente (menos de un mes previo al inicio de carbonato de lantano), cambios de dosis de captadores de fósforo y/o cambios en la frecuencia o la técnica de diálisis en los últimos tres meses previos al inicio del carbonato de lantano. El estudio fue aprobado por los comités de ética de los hospitales participantes y todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

El estudio consistió en la recogida retrospectiva de datos de 3 meses previos al inicio de tratamiento con carbonato de lantano, al inicio del tratamiento con carbonato de lantano (basal), a los 15 días del inicio, cada mes durante los 6 primeros meses, y posteriormente a los 9 y 12 meses. En cada uno de los puntos se recogieron los valores séricos de: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total, hormona paratiroidea (PTH), enzimas hepáticas y hemograma. También se recogió la dosis diaria prescrita de carbonato de lantano y la medicación concomitante (vitamina D activa, calcimiméticos y otros captadores de fósforo), el cumplimiento terapéutico y los eventos adversos.

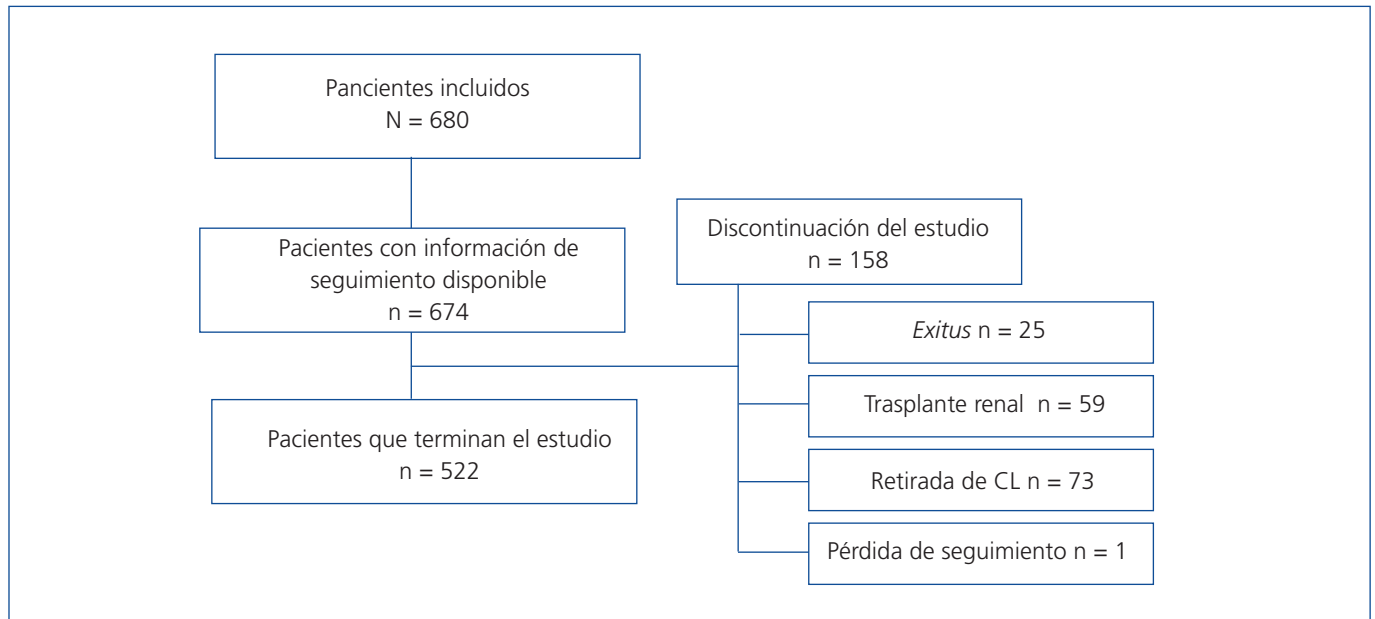
El porcentaje de cumplimiento terapéutico se evaluó según lo registrado en la historia clínica por parte del médico. La estimación se hizo en función de los comprimidos prescritos frente a los que el paciente había tomado, y tras obtener el porcentaje de cumplimiento en las comidas principales (desayuno, comida y cena) se calculó el porcentaje total. Todos los datos se reflejaron en un cuaderno de recogida de datos manual.

Las variables principales del estudio fueron: a) reducción del fósforo sérico, b) porcentaje de reducción del fósforo sérico con respecto a las cifras previas al tratamiento con carbonato de lantano, c) porcentaje de pacientes dentro del rango de fósforo sérico considerado como normal (3,5-5 mg/dl). Las variables secundarias del estudio fueron: a) número y grado de eventos adversos en la población de estudio atribuibles al carbonato de lantano, b) número y porcentaje de pacientes que presentaron cualquier evento adverso.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v15 de Windows. Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (SD) y el intervalo de confianza (IC) o mediana y rango (R) (p25-p75) si la distribución era asimétrica. Las comparaciones se realizaron con la prueba de  $\chi^2$  para las variables categóricas o con el test de Fisher si la distribución era anormal. Las comparaciones entre las variables continuas se realizaron con la t de Student o la prueba ANOVA si existían más de dos variables. Las medianas se compararon con test no paramétricos. El análisis se realizó por protocolo y por intención de tratar. Un valor de  $p \leq 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

De los 680 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 6 fueron excluidos del análisis por falta de información en el seguimiento. De los 674 analizables, 522 finalizaron el estudio y 152 no lo hicieron. Las causas de discontinuación del estudio se detallan en la figura 1. Las correspondientes a la retirada del carbonato de lantano fueron: efectos adversos gastrointestinales: 26,1 %, hipofosfatemia: 19,1 %, decisión del paciente: 11 %, mal cumplimiento: 9,6 %, cambio de la técnica de diálisis: 9,6 %, ingreso hospitalario: 8,2 %, para-



**Figura 1.** Inclusión y seguimiento de los pacientes del estudio.  
CL: carbonato de lantano.

tiroidectomía: 2,8 %, y no especificados: 13,7 %. La tabla 1 muestra las características demográficas basales. La edad media de los pacientes fue de  $59 \pm 16,1$  años (60 % varones). El tiempo medio en diálisis era de 53 meses y un 36,9 % de los pacientes había iniciado diálisis en los últimos 20 meses.

Tras doce meses de tratamiento, en el análisis por protocolo el fósforo sérico disminuyó de  $6,4 \pm 1,7$  mg/dl (visita basal) a  $4,9 \pm 1,4$  mg/dl (fin del estudio), y en el análisis por intención de tratar, de  $6,4 \pm 1,7$  mg/dl a 5 mg/dl (fin del estudio) (IC 95 % -1,26; -1,56,  $p < 0,001$ ) (figura 2). Se observó una reducción significativa del 10,6 % de fósforo a los 15 días de inicio del tratamiento, que llegó a ser del 20 % a los 12 meses. Se constató que el 47 % (análisis por protocolo) y el 44,4 % (análisis por intención de tratar) de los pacientes se encontraban dentro del rango de fósforo deseado (3,5-5 mg/dl).

No hubo variaciones significativas en otros parámetros relevantes del metabolismo mineral, tales como calcio (figura 3), fosfatasa alcalina total y PTH (figura 4). Tampoco hubo variaciones significativas en los valores séricos de enzimas hepáticas (transaminasa glutámico oxalacética [GOT], transaminasa glutámico pirúvica [GPT] gammaglutamiltranspeptidasa [GGT]) ni en los niveles de hemoglobina (tabla 2). El porcentaje de pacientes en tratamiento con vitamina D activa fue del 40,8 % en la visita basal y del 42 % al final del estudio, y el de calcimiméticos de un 25,6 % y un 46,3 %, respectivamente.

La dosis basal de carbonato de lantano fue de 1900 mg/día y la final de 2300 mg/día, siendo la dosis media a lo largo del estudio de 2174 mg/día (tabla 3). El 80 % de los pacientes

dividió las dosis en tres tomas diarias. El aumento de dosis de carbonato de lantano observado desde el principio al final del estudio se asoció con una disminución del uso de otros captadores de fósforo. Al comienzo del estudio el 66 % de los pacientes recibía carbonato de lantano en combinación con otro captador de fósforo, pero este porcentaje se redujo al 31,8 % al final del estudio. Las combinaciones de captadores más usadas en la visita basal y al final del estudio se describen en la tabla 4.

No se observaron diferencias significativas en la reducción de fósforo sérico entre los pacientes que recibieron carbonato de lantano como monoterapia o combinado con otros captadores de fósforo (reducción del 22,2 % y del 20,7 %, respectivamente). De los pacientes a los que se les administraba carbonato de lantano en combinación con otros captadores de fósforo, el 77,6 % recibían solo un captador de fósforo adicional, y el 22,4 % restante dos captadores de fósforo además del carbonato de lantano (tabla 4).

Respecto al cumplimiento terapéutico, se observó que una media del 82,2 % de los pacientes tuvieron un cumplimiento  $> 75$  % en las tomas de carbonato de lantano. En este grupo el fósforo sérico disminuyó 1,44 mg/dl al año de tratamiento, mientras que este descenso fue inferior y de 1,26 mg/dl en los pacientes que referían un cumplimiento  $< 75$  %.

Se analizó al inicio del estudio la relación entre el uso de calcimiméticos y los valores séricos de fósforo. Ninguno de estos parámetros mostró relación estadísticamente significativa. Los valores séricos basales de fósforo fueron similares en los pacientes que recibían calcimiméticos y en los que no los re-

**Tabla 1.** Características demográficas y basales de la población incluida

Sexo (%)	Mujeres	228 (34 %)
	Varones	443 (66 %)
Raza (%)	Caucásica	637 (97,1 %)
	Otras	19 (2,9 %)
Edad (años)	Media $\pm$ DE	59,0 $\pm$ 16,0
	Rango	47,2-72,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Media $\pm$ DE	25,7 $\pm$ 5,0
	Rango	22,2-28,3
Tiempo en diálisis (meses)	Media $\pm$ DE	53,5 $\pm$ 64,8
	Rango	12,2-64,1
PAS (mmHg)	Media $\pm$ DE	136 $\pm$ 21
	Rango	120-150
PAD (mmHg)	Media $\pm$ DE	74 $\pm$ 13
	Rango	65-81
HTA	Sí	500 (75,8 %)
Hipercolesterolemia	Sí	287 (43,4 %)
Diabetes mellitus	Sí	158 (23,9 %)
Tratamiento en visita basal		
	Pacientes en monoterapia con CL (%)	328 (73,7 %)
	Pacientes en combinación de dos captores (%)	103 (23,1 %)
	Pacientes en combinación de tres captores (%)	14 (3,1 %)

CL: carbonato de lantano; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los valores están presentados como media  $\pm$  desviación estándar.

cibían (6,3 mg/dl frente a 6,4 mg/dl,  $p = 0,67$ ). Al final del estudio, tampoco se observaron variaciones estadísticamente significativas, siendo el fósforo sérico similar (4,8 mg/dl frente a 5,1 mg/dl,  $p = 0,07$ ). Asimismo, en los pacientes que recibían calcimiméticos no se apreciaron diferencias en la dosis de captores utilizada tanto al inicio como al final del estudio.

Mediante regresión lineal se observó que a los 12 meses las variables que se asociaban de forma independiente con la fosforemia fueron el fósforo sérico basal y el cumplimiento del tratamiento. Se constató un aumento de 0,20 mg/dl (IC 95 % 0,13-0,28,  $p < 0,001$ ) en el fósforo sérico final por cada aumento de 1 mg/dl en el valor basal sérico de fósforo. Además, se observó una disminución de 0,02 mg/dl en el fósforo sérico final (IC 95 % 0,03-0,01,  $p < 0,001$ ) por cada aumento de 1 % en el cumplimiento del tratamiento.

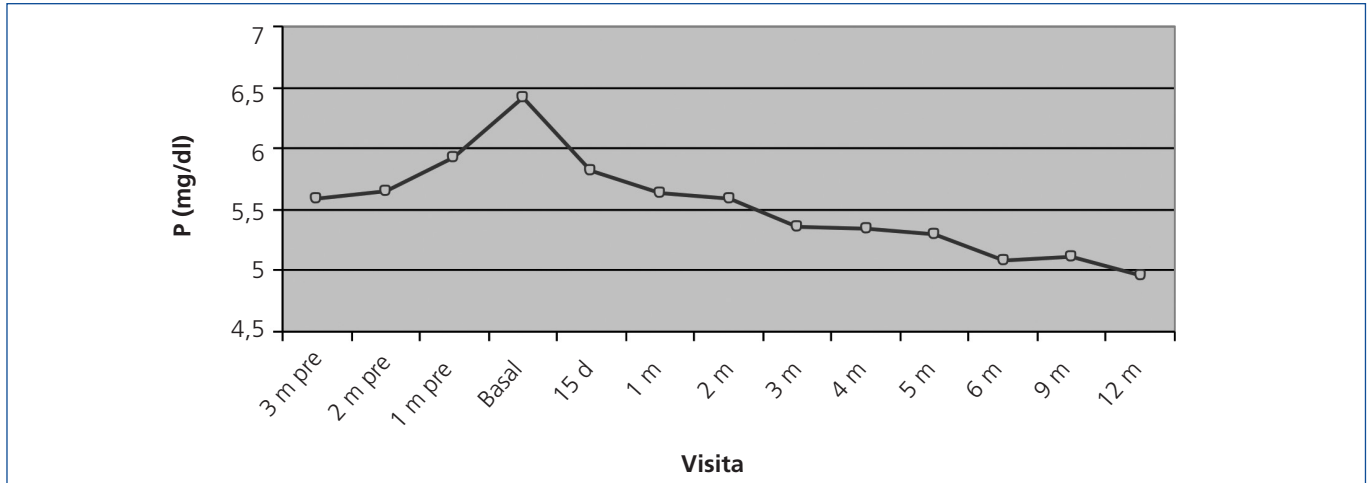
Con respecto a la seguridad, se observaron 238 efectos adversos leves o moderados que ocurrieron en 117 pacientes (tabla 5), la mayoría de ellos (88 %) relacionados con alteraciones gastrointestinales. Solo hubo dos casos reflejados como de intensidad severa y ambos correspondieron a pacientes con

dolor abdominal. Las causas de muerte fueron enfermedades cardiovasculares (15), neoplasia (3), infecciosa (3), de origen respiratorio (1) y otras (3); en ningún caso se relacionó la muerte con el tratamiento.

## DISCUSIÓN

El estudio analizó 674 pacientes de 49 centros de diálisis españoles que recibieron durante 12 meses carbonato de lantano como parte de la práctica clínica habitual, observándose que este captor de fósforo, tanto en monoterapia como en terapia combinada con uno o más captores de fósforo, fue eficaz en la reducción de la fosforemia utilizando una dosis media de 2174 mg/día de carbonato de lantano.

Al final del estudio se observó una reducción media significativa de los valores de fósforo sérico de 1,4 mg/dl, cifra similar a las ya publicadas previamente tanto en ensayos clínicos como en estudios de seguimiento<sup>7,10-16</sup>. Considerando los valores deseables de fosforemia según las guías de la S.E.N. vigentes durante el período de realización del es-

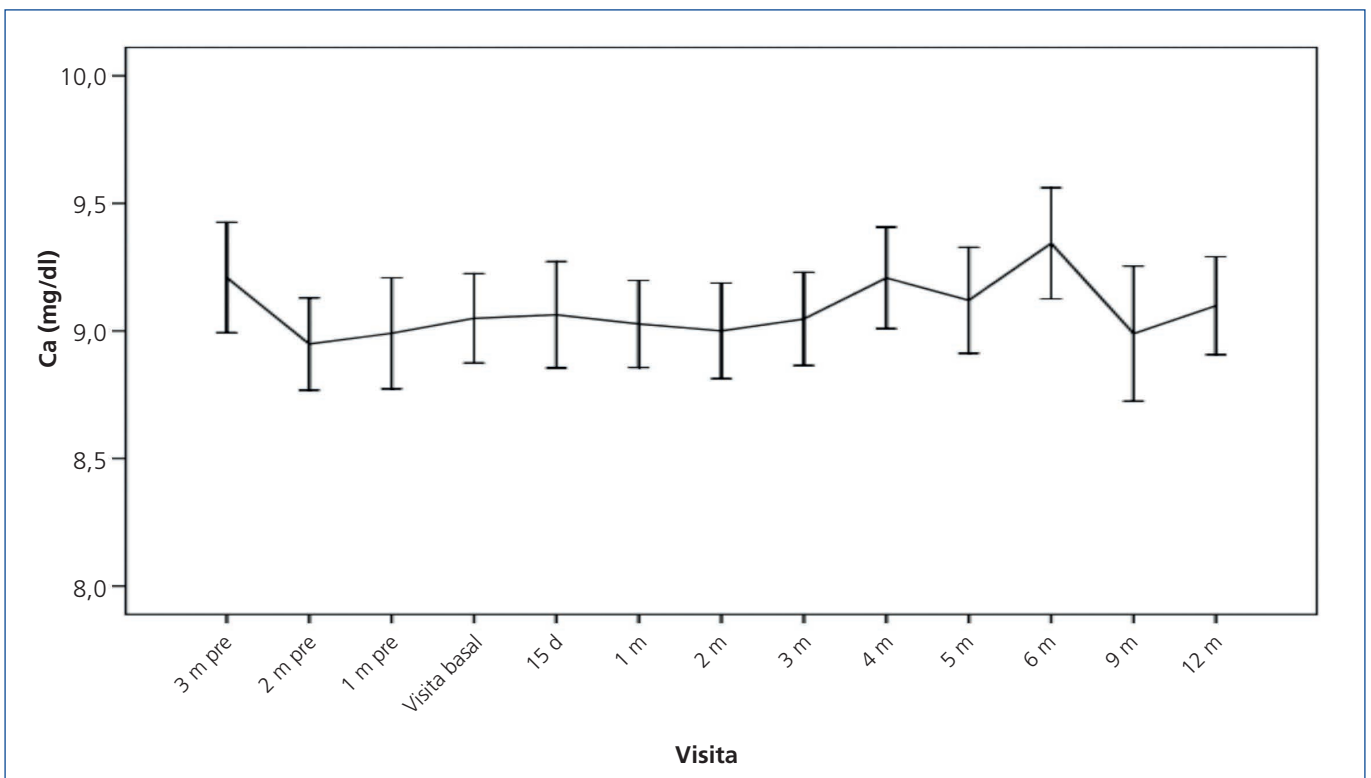


**Figura 2.** Evolución del fósforo sérico durante los 3 meses previos al inicio del carbonato de lantano y durante los 12 meses de tratamiento.

d: días; m: meses; pre: previa.

tudio (3,5-5 mg/dl), el 44,4 % de los pacientes (análisis por intención de tratar) se encontraban dentro del rango deseado al final del período de seguimiento. No obstante, un 55,6 % estaba fuera de rango, hecho que confirma una vez más la di-

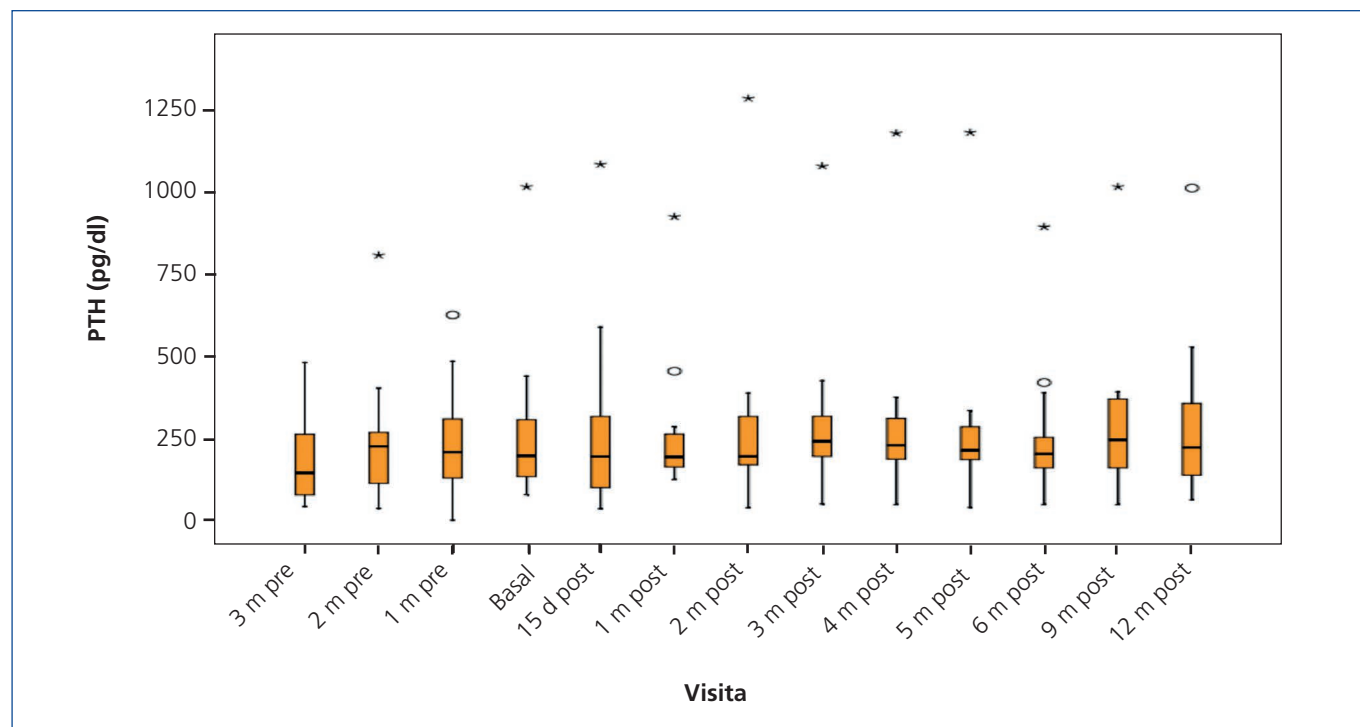
ficultad que comporta el control del fósforo sérico en pacientes en diálisis. Este porcentaje debe ser matizado por el hecho de que el 19 % de los pacientes tuvieron que ser excluidos del seguimiento por un descenso excesivo del fósforo sérico.



**Figura 3.** Evolución del calcio sérico durante los 3 meses previos al inicio del carbonato de lantano y durante los 12 meses de tratamiento.

Media (barra de error IC 95 %) de calcio de los tres meses previos al tratamiento con carbonato de lantano y durante el resto de las visitas de seguimiento.

d: días; m: meses; pre: previa.



**Figura 4.** Evolución de los valores séricos de hormona paratiroidea durante todo el período de seguimiento.

Media de error IC 95 % de los tres meses previos al tratamiento con carbonato de lantano y durante el resto de visitas de seguimiento.

d: días; m: meses; pre: previa; post: posterior; PTH: hormona paratiroidea.

Un hecho relevante que se ha de reseñar fue que el valor inicial de fósforo sérico y el cumplimiento fueron las únicas variables independientes que se asociaron con el fósforo sérico final. A mayor valor de fósforo sérico basal, mayor fósforo sérico final, resultado lógico y esperable, pero que no siempre se observa en los estudios de este tipo<sup>6</sup>. A pesar de la reducción significativa del fósforo sérico, no se observaron cambios significativos en los valores séricos de PTH, hecho que indica que, si bien a nivel experimental el cloruro de lantano ha mostrado ser capaz de activar el sensor de calcio y disminuir la síntesis de PTH<sup>17</sup>, el lantano administrado como carbonato de lantano no se ha asociado con disminución de PTH ni del remodelado óseo<sup>10,18</sup>. Tampoco se observaron cambios significativos en los valores de fosfatasa alcalina total.

Estudios a largo plazo realizados en pacientes en hemodiálisis que recibían carbonato de lantano no han mostrado evidencia de toxicidad ósea o alteraciones de la mineralización<sup>19</sup>; incluso se ha sugerido que el carbonato de lantano podría mejorar las alteraciones óseas<sup>18,22</sup>. En uno de estos estudios, abierto y prospectivo<sup>18</sup>, los resultados de las biopsias óseas indicaron un mayor recambio óseo al año de tratamiento con lantano en comparación con los pacientes tratados con otros captadores de fósforo. Además, a los dos años las biopsias óseas de los pacientes tratados con lantano mostraron un mayor volumen óseo en comparación con el grupo control. Respecto a la seguridad, al igual que ha sido descrito en otros estudios con seguimientos superiores a seis años<sup>23,24</sup>, en nuestros pacientes no se observa-

ron alteraciones de parámetros de la función hepática, incluyendo GOT, GPT y GGT.

La utilización de carbonato de lantano permitió disminuir la necesidad de combinar captadores de fósforo, el porcentaje de pacientes con terapia combinada era del 66 % al inicio del estudio y disminuyó a 31,6 % a su final. La eficacia del carbonato de lantano en monoterapia y la posibilidad de reducir el número de captadores de fósforo permite disminuir el número de comprimidos que reciben los pacientes, hecho que facilita la adherencia al tratamiento, aspecto muy importante en el manejo de la hiperfosforemia de pacientes en diálisis<sup>24</sup>.

El uso de vitamina D se mantuvo estable a lo largo del estudio, incrementándose en solo 1,2 %, mientras que el uso de calcimiméticos aumentó considerablemente (20,7 %), casi llegando a duplicar el porcentaje inicial. Hay que tener en cuenta que ello coincidió con la progresiva introducción de los calcimiméticos en nuestro país. Al analizar la relación entre PTH y calcimiméticos, se observó que el uso de estos se asoció con un descenso de los niveles de PTH.

Como era previsible, en los pacientes con terapia combinada la dosis del carbonato de lantano era inferior a la que recibían los pacientes en monoterapia, sin que por ello se observara un aumento de los efectos adversos del lantano, que se mantuvieron en porcentajes similares e incluso menores a los observados en estudios previos y con otros captadores de fósforo<sup>7,12,24-26</sup> y se circunscribieron fundamentalmente al tracto gastrointestinal (tabla 4).

**Tabla 2.** Parámetros de laboratorio en la visita basal y a los 12 meses de tratamiento

Parámetro	Niveles VB ± DE	Niveles V9 ± DE	P
Fósforo (mg/dl)	6,4 ± 1,5	4,92 ± 1,4	0,001 <sup>a</sup>
Calcio (mg/dl)	9,0 ± 0,9	8,98 ± 0,81	0,32
PTH (pg/dl)	417,7 ± 899,1	353,8 ± 380,1	0,3
Hemoglobina (g/dl)	12,2 ± 1,4	12,2 ± 5,9	0,9
FA (UI/l)	112,8 ± 469,5	117,3 ± 470,8	0,44
GGT (UI/l)	39,5 ± 56,0	50,4 ± 91,2	0,08
GOT (UI/l)	17,3 ± 10,8	18,0 ± 11,9	0,42
GPT (UI/l)	17,6 ± 13,0	17,7 ± 11,4	0,93

DE: desviación estándar; FA: fosfatasa alcalina; PTH: hormona paratiroidea; v9: visita a los 12 meses de tratamiento; VB: visita basal. Los valores están presentados como media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> P < 0,05.

GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica.

El cumplimiento del tratamiento es uno de los factores más importantes para lograr un adecuado control de los valores séricos de fósforo<sup>11,27-30</sup>. En nuestro estudio el 82,2 % de los pacientes refirió un cumplimiento de más del 75 % de las tomas pautadas. En un metaanálisis de 34 estudios con captadores de fósforo, la no adherencia al tratamiento osciló entre un 22 % y un 79 %, con una media del 51 %<sup>31</sup>. Así pues, el cumplimiento del carbonato de lantano observado fue elevado y probablemente uno de los factores responsables del buen control del fósforo sérico en el estudio, hecho que se refuerza por el análisis de regresión lineal, que indica que el incremento del cumplimiento se asoció positiva y significativamente con un mejor control del fósforo sérico.

La dosis media de carbonato de lantano es algo elevada y el 80 % de los pacientes consumieron el carbonato de lantano en tres tomas diarias, aunque desconocemos la dosis en cada una. En España, el contenido de fósforo del desayuno suele ser muy bajo y en ocasiones nulo; por tanto, una buena historia dietética individualizada probablemente permitiría un mejor ajuste de los captadores de fósforo en función del contenido de fósforo de las comidas, así como una reducción de la dosis sin perjuicio en el control del fósforo sérico<sup>32</sup>.

Las limitaciones fundamentales del estudio son las propias de un análisis retrospectivo, sobre todo en cuanto a la valoración de los efectos adversos y el grado de cumplimiento.

En conclusión, el carbonato de lantano se muestra como un captador de fósforo capaz de reducir de forma rápida y sostenida los valores séricos de fósforo en pacientes en diálisis, permitiendo una reducción del uso de terapia combinada. El fármaco presenta un buen perfil de seguridad y una aceptable adherencia a él, siendo los trastornos gastrointestinales el efecto adverso más frecuente.

**Tabla 3.** Dosis media de carbonato de lantano utilizada a lo largo del estudio

Visita	Dosis CL (mg/día) ± DE
Basal	1903 ± 595
15 d	2004 ± 580
1 m	2012 ± 636
2 m	2126 ± 639
3 m	2195 ± 683
4 m	2246 ± 696
5 m	2295 ± 742
6 m	2302 ± 763
9 m	2359 ± 830
12 m	2307 ± 822

CL: carbonato de lantano; d: días; DE: desviación estándar; m: meses.

Los valores están presentados como media ± desviación estándar.

**Tabla 4.** Combinación de captadores en la visita basal y al final del estudio

Captadores en combinación	n, (%) basal	n, (%) 12 meses
Sevelamer	106 (32,5 %)	55 (23,3 %)
Hidróxido de aluminio	30 (9,2 %)	16 (6,8 %)
Carbonato cálcico	99 (30,4 %)	79 (33,5 %)
Acetato cálcico	91 (27,9 %)	80 (33,9 %)

**Tabla 5. Número de eventos adversos**

EA	n
Dolor abdominal	52
Diarrea	17
Estreñimiento	47
Flatulencia	23
Dispepsia	30
Náuseas	32
Vómitos	1
Insomnio	1
Fiebre	3
Exantema	2
Astenia	1
Anorexia	5
Otros	24
Total	238
Pacientes con al menos 1 EA	117

EA: evento adverso.

## Agradecimientos

La Dra. Cristina Fernández ha sido la persona responsable de la realización del análisis estadístico.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
- Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andía J, Lorenzo V, De Francisco ALM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31 Suppl 1:3-32.
- Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;54(4):619-37.
- Cannata-Andía JB, Fernández Martín JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with lower risk of mortality: Results from the COSMOS Study. *Kidney Int* 2013;84:998-1008.
- Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol®) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005;63(6):461-70.
- Joy MS, Finn WF. Randomized, double-blind, placebo controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003;42:96-107.
- D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;(85):S73-8.
- Al-Baaj F, Speak M, Hutchinson AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:775-82.
- Hutchison AJ, Maes B, Vanwallegheem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c61-71.
- Finn WF, Joy MS; LAM-308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:657-64.
- Ando R, Kimura H, Sato H, Iwamoto S, Yoshizaki Y, Chida Y, et al. Multicenter study of long-term (two-year) efficacy of lanthanum carbonate. *Ther Apher Dial* 2013;17 Suppl 1:2-8.
- Dellanna F, Reichel H, Seibt F. Efficacy and safety of lanthanum carbonate in German patients on dialysis. *Clin Nephrol* 2012;78(5):382-90.
- Rombolà G, Londrino F, Corbani V, Falqui V, Ardini M, Zattera T; Liguria and Toscana Lanthanum Experience (LITOLAE) Group. Lanthanum carbonate: a postmarketing observational study of efficacy and safety. *J Nephrol* 2012;25(4):490-6.
- Carrillo-López N, Fernández-Martín JL, Álvarez-Hernández D, González-Suárez I, Castro-Santos P, Román-García P, et al. Lanthanum activates calcium-sensing receptor and enhances sensitivity to calcium. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2930-7.
- Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, Wang GH, Mawad H, Confer S, et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol* 2008;70(4):284-295.
- Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, Arisaka H. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial* 2011;15(2):176-84.
- Yajima A, Inaba M, Tominaga Y, Tanaka M, Otsubo S, Nitta K, et al. Impact of lanthanum carbonate on cortical bone in dialysis patients



- with adynamic bone disease. *Ther Apher Dial* 2013;17 Suppl 1:41-8.
21. Manabe R, Fukami K, Ando R, Sakai K, Kusumoto T, Hazama T, et al. Effects of switching from calcium carbonate to lanthanum carbonate on bone mineral metabolism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013;17 Suppl 1:35-40.
  22. Shinoda T, Yamasaki M, Chida Y, Takagi M, Tanaka Y, Ando R, et al. Improvement of MBD parameters in dialysis patients by a switch to, and combined use of lanthanum carbonate: Josai Dialysis Forum collaborative study. *Ther Apher Dial* 2013;17 Suppl 1:29-34.
  23. Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, J, Siami GA. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease Stage 5 receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009;71:286-95.
  24. Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, Kwan JT, Siami GA. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c15-23.
  25. Altmann P, Barnett ME, Finn WF. Cognitive function in stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007;71:252-9.
  26. Malberti F. Hyperphosphataemia: treatment options. *Drugs* 2013;73(7):673-88.
  27. Tomasello S, Dhupar S, Sherman RA. Phosphate binders, K/DOQI guidelines, and compliance: the unfortunate reality. *Dial Transplant* 2004;33:236-40.
  28. Hutchison AJ, Laville M. Switching to lanthanum carbonate monotherapy provides effective phosphate control with a low tablet burden. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3677-84.
  29. Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? *J Nephrol* 2010;23:525-34.
  30. Arenas MD, Malek T, Alvarez-Ude F, Gil MT, Moledous A, Reig-Ferrer A. Captadores de fósforo: preferencias de los pacientes en hemodiálisis y su repercusión sobre el cumplimiento del tratamiento y el control del fósforo. *Nefrología* 2010;30:522-30.
  31. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2008;9:2.
  32. Cannata-Andía JB, Suárez-Suárez C, Rodríguez Suárez C, Cuesta MV, Sanz-Medel A, Peral V, et al. Assessing the benefit of changing aluminium hydroxide schedule on anaemia and serum phosphorus control. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985;21:410-4.

#### \*Grupo formado por:

Hospital Perpetuo Socorro (Alicante): Dras. Lola Arenas/Eva Cotilla/Tamara Malek/Analía Moledous/Ana Morales. Hospital de Galdakao (Bilbao): Dr. Jesús Montegro/Dra. Rosa Muñoz. Centro Fresenius San Luciano (Madrid): Dr. Francisco Ríos Moreno. Centro de Diálisis de Granollers (Barcelona): Dr. Josep Mora. Hospital de Bellvitge (Barcelona): Dra. María Teresa González/Dra. Alberto Martínez Castela/Dra. Fernández. Hospital Clínic de Barcelona: Dr. Jose-Vicente Torregrosa/Dra. Aleix Cases. Hospital San Juan de Dios (Zaragoza): Dres. Rosario Moreno/Francisco Sánchez/Mercedes García. Hospital Clínico Lozano Blesa (Zaragoza): Dr. Francisco Martín/Dra. Álvarez. Hospital de Cruces (Bilbao): Dr. Ildefonso Lampreabe/Dra. María Luisa Muñiz. Hospital de Donostia (San Sebastián): Dr. Fernando Vidaur/Dra. José Molina del Río. Hospital de Torrecárdenas (Almería): Dr. Francisco José González. Centro de Diálisis Diaverum (Barcelona): Dr. Andreu Foraster/Dra. Romina Gallo. Fundación Hospital Alcorcón (Madrid): Dr. José-María Portolés/Dra. Enrique Gruss. Hospital Reina Sofía (Córdoba): Dr. Alejandro Martín Malo/Dra. Francisco Ariza. Hospital Marqués de Valdecilla (Santander): Dr. Ángel Luis Martín de Francisco/Dra. Celestino Piñera. Hospital 12 Octubre (Madrid): Dr. Manuel Praga/Dra. José María Alcázar. Centro Fresenius (Reus): Dr. Óscar Mauricio Reatiga Núñez. Hospital la Candelaria (Tenerife): Dr. Juan Navarro González/Dra. Hugo Tapia Quijada. Centro de Diálisis Asdo (Alicante): Dr. Joaquín de Juan/Dra. María Dolores García. Hospital Dos de Mayo (Barcelona): Dr. Antonio Cabezas/Dra. Oana Rap/Dra. Josep Carrió/Dra. M.ª Pilar Ruiz. Hospital La Fe (Valencia): Dr. Joaquín Panadero/Dra. Javier Alvario/Dra. Sergio Bea. Hospital de Puerto Real (Cádiz): Dr. Evaristo Fernández Ruiz/Dra. Fernando Vallejo Carrión/Dra. Beatriz Benavides. Hospital Clínico San Carlos (Madrid): Dr. José Antonio Herrero/Dra. Roberto Martín/Dra. Rosalía Valero. Hospital Puerta del Mar (Cádiz): Dr. Francisco Rivera/Dra. Manuel Ceballos/Dra. Amaya/Dra. Leonardo Calle. Hospital Clínico de Valencia: Dr. Alfonso Miguel. Hospital de Elda (Alicante): Dr. Víctor Valverde. Hospital General de Albacete: Dr. Carmen Gómez/Dra. Juan Pérez. Hospital Josep Trueta (Gerona): Dr. Martí Valles. Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz): Dr. Ramón Pérez Mijares/Dra. Vanessa Arroyo Talavera. Hospital General de Elche (Alicante): Dr. Adolfo Reyes/Dra. Julián García. Hospital Santa Creu (Tortosa): Dra. María Teresa Comte/Dra. Pin. Hospital Obispo Polanco (Teruel): Dr. Antonio Gascón. Hospital La Princesa (Madrid): Dra. Guillermina Barril/Antonio Fernández. Hospital de Ciudad Real: Dra. Sara Anaya/Dra. Mazín Benounna. Hospital USP de Marbella (Málaga): Dra. Marta Dottori. Hospital General Ciudad de Jaén: Dra. Carmen Sánchez/Dra. M.ª José García/Dra. M.ª del Mar Bienchy. Hospital Central de Asturias (Oviedo): Dr. Jorge Cannata/Dra. Julio Herrera/Dra. Carmen Rodríguez. Hospital de Huesca: Dr. Rafael Virto/Dra. Carlos Bergua. Fundación Hospital Mollet (Barcelona): Dr. Jordi Viladoms/Dra. Giménez Torrecilla. Hospital San Antonio Abad (Barcelona): Dra. Rosa Ramos Sánchez/Dra. Máximo Barbeta. Hospital Universitario de Canarias (Tenerife): Dr. Víctor Lorenzo/Dra. Isidro Sánchez. Hospital Fundación Jiménez Díaz (Madrid): Dr. Emilio González Parra. Hospital Virgen del Camino (Pamplona): Dr. Carlos Solozábal/Dra. Concepción Álamo Caballero. Hospital Provincial de Pontevedra: Dr. Javier Fernández Muiños. Centro de Diálisis de La Línea de la Concepción (Cádiz): Dr. Joaquín López Rodríguez. Hospital Cristal Piñor (Orense): Dr. Juan Santos Nores. Hospital Son Llatzer (Palma de Mallorca): Dr. Juan Manuel Gasco. Hospital Carlos Haya (Málaga): Dra. Blanca Ramos Frendo. Hospital Universitario San Cecilio (Granada): Dra. María Dolores Prados. Hospital Francisc de Borja (Valencia): Dra. María Pilar Sánchez/Dra. Pablo Molina. Hospital Dr. Negrín (Las Palmas): Dr. Nicanor Vega Díaz. Hospital del Mar (Barcelona): Dr. Francesc Barbosa/Dra. Silvia Collado. Hospital Universitario La Paz (Madrid): Dr. Rafael Selgás/Dra. Jorge Martínez Ara/Dra. Miguel Alonso/Dra. Rivas. Hospital Virgen de las Nieves (Granada): Dra. Pilar Galindo/Dra. Elena Zarcos/Dra. Cristina Soriano. Hospital Río Carrión (Palencia): Dr. Fernando Sousa/Dra. Jose María Monfa. Hospital Xeral Calde (Lugo): Dr. Luis Bolaños. Hospital Xeral Cies (Vigo): Dr. Luis González/Dra. Carlos Fernández. Hospital Puerta de Hierro (Madrid): Dra. Rosario Llópez Carratalá. Centro de Diálisis Dr. Emilio Rotellar (Barcelona): Dr. Josep Calpe. Centro de Diálisis San Juan de Aznalfarache (Sevilla): Dra. Coral Navarro Pérez de la Higuera. Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva): Dr. Joaquín María González. Hospital Virgen de la Macarena (Sevilla): Dra. Clotilde Ríos/Dra. M.ª Isabel Martínez/Dra. Mercedes Salgueida. Hospital General Universitario de Valencia: Dr. Alfonso Pérez García. Hospital General de Castellón: Dr. Julio Fernández Jara/Dra. Ramón Pons. Hospital Miguel Servet (Zaragoza): Dr. Lorenzo Pastor.