

Oxihidróxido sucroférrico

▼Velphoro® (*Vifor Frexenius*) en hiperfosfatemia asociada a insuficiencia renal crónica

RESUMEN

El oxihidróxido sucroférrico es un complejo de hierro-III (Fe^{3+}) que, administrado por vía oral, es capaz de formar compuestos insolubles con las sales de fósforo presentes en el interior del tracto digestivo, impidiendo su absorción. Su actividad depende exclusivamente de la presencia de hierro en estado oxidado (Fe^{3+}), que tiene una marcada capacidad química para reaccionar con grupos fosfatos, formando sales insolubles. El medicamento ha sido autorizado para el control de los niveles de fósforo sérico en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Se trata de una nueva opción para la corrección de la hiperfosfatemia asociada a la insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a diálisis, que no parece aportar ninguna ventaja relativa más allá de un mecanismo de acción, que incorpora como núcleo captador al hierro-III (Fe^{3+}), frente al carbonato de lantano o al sevelámero.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La concentración sérica fisiológica de fosfato en personas adultas oscila entre 0,87 y 1,49 mmol/L (2,7 y 4,6 mg/dL)¹, considerándose que el producto de las concentraciones séricas de calcio y de fosfato debe estar por debajo de 4,4 mmol/L. La hiperfosfatemia implica, por tanto, una concentración sérica de fosfato superior a 1,49 mmol/L (4,6 mg/dL). Puede deberse tanto a una disminución de la excreción renal de fosfato, como a un aumento de su aporte o a una redistribución desde el compartimento intracelular hacia el extracelular. Los motivos principales para la disminución de la excreción renal son la insuficiencia renal, tanto crónica como aguda, así como un aumento de la reabsorción tubular. Por su parte, el aumento del aporte de fosfato puede acaecer por vía oral, intravenosa o incluso rectal (administración de enemas de fosfato, especialmente en niños y en pacientes con insuficiencia renal moderada). En lo que se refiere

a la hiperfosfatemia por redistribución entre los compartimentos intra y extracelular, causas frecuentes son la acidosis respiratoria o metabólica y la destrucción tisular (rabdomiolisis, síndrome de lisis celular tumoral, etc.).

La **insuficiencia renal crónica** es, con mucho la causa más común del aumento de los niveles de fósforo en sangre. Se define como la existencia de un daño renal o una reducción sostenida de la función renal durante al menos tres meses. La insuficiencia renal crónica es importante problema de salud que afecta a un importante y creciente sector de personas; de hecho, en 2010 su prevalencia mundial era del 10,4% en varones y del 11,8% en mujeres, con porcentajes mayores en los países con bajos o medios ingresos que en los países de altos ingresos (Mills, 2015). Dado que la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, el progresivo envejecimiento de la población hace previsible un incremento sustancial de tal incidencia en las próximas décadas.

Tradicionalmente, la insuficiencia renal crónica ha estado asociada con cuadros de glomerulonefritis y de nefritis intersticial. Sin embargo, en la actualidad la mayoría de los casos con consecuencia de la diabetes mellitus y de la hipertensión; en este

sentido, se estima que la prevalencia insuficiencia renal grave de origen diabético aumentará en la Unión Europea en una media de un 3,2% anualmente hasta 2025 (Kainz, 2015).

La hiperfosfatemia, cuando es intensa y especialmente si su instauración es brusca, provoca la formación y precipitación de sales de fosfato cálcico en los tejidos blandos, así como un aumento de la utilización de calcio. El resultado es la aparición de calcificación de partes blandas y de hipocalcemia. La precipitación se produce cuando el producto de las concentraciones séricas de fósforo y de calcio supera la cifra de 70 mg/dL.

Cuando la hiperfosfatemia es permanente, es capaz de inhibir el enzima renal *1α-hidroxilasa*, que cataliza la síntesis calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol; la forma hormonalmente activa de vitamina D), el cual regula la absorción intestinal de calcio; la reducción de dicha absorción da lugar a una hipocalcemia, que a su vez estimula la secreción de *parathormona* (PTH), pudiendo conducir a hiperparatiroidismo secundario, tal como ocurre frecuentemente en la insuficiencia renal. Todo ello se manifiesta clínicamente con alteraciones de la morfología y la consistencia ósea, un mayor riesgo de fracturas y la formación de depósitos calcáreos a nivel vascular y de otros tejidos.

El organismo humano contiene alrededor de 600 g de fósforo, de los que el 80 % se encuentra en el hueso, bajo la forma de hidroxiapatita. La parte extracelular no ósea se encuentra básicamente como fosfatos inorgánicos, en tanto que la intracelular está en forma de fosfatos orgánicos. El fosfato, a diferencia del calcio, es un ion fundamentalmente intracelular, donde ejerce múltiples e importantes funciones, al formar parte de las moléculas de ATP, GTP, AMPc, GMPC, ácidos nucleicos, 2,3-difosfoglicerato (2,3-DGP) y fosfolípidos, entre otras de gran relevancia funcional y estructural. Además, regula diversas enzimas, de las que merece recordarse la

¹ Aunque pueden encontrarse valores fisiológicos superiores en niños y adolescentes.

indicada *1α-hidroxilasa* renal. Por su parte, el fosfato extracelular interviene en la mineralización ósea.

La parathormona (PTH) es una hormona segregada por las glándulas paratiroides, que estimula la liberación de calcio desde el hueso, su reabsorción renal y su absorción intestinal. Por otra parte, la parathormona disminuye la cifra de fosfato en sangre, al aumentar su excreción renal. El principal factor regulador de su secreción es la concentración sérica de calcio, cuya disminución la estimula y cuyo aumento la frena. La secreción de parathormona también está influida por la concentración sérica del metabolito hormonalmente activo de la vitamina D, el calcitriol. Además, también está influida por la concentración sérica de magnesio, que la estimula si desciende y viceversa. La hipofosfatemia que promueve la parathormona facilita el efecto hipercalcemiante de esta última, mientras que la hiperfosfatemia tiende a retirar calcio de la sangre para depositarlo en los tejidos blandos en forma de fosfato cálcico.

La absorción intestinal de fosfato, como la de calcio, tiene un componente activo y otro pasivo, el primero de los cuales es estimulado por la vitamina D. Salvo que el contenido en fosfato de la dieta sea muy pobre, el porcentaje de absorción del mismo es bastante constante (60-70%).

Sólo el 10 % del fosfato sérico está unido a proteínas, lo que permite que sea filtrado en los riñones el otro 90%. Del fosfato filtrado de la sangre por los glomérulos se excreta poco más del 10%, lo que quiere decir que se reabsorbe cerca del 90%. La eliminación urinaria de fosfato está regulada esencialmente por la parathormona, que la estimula. Bajo la acción de la parathormona y con la colaboración del calcitriol, son estimulados los osteoclastos, lo que produce la liberación de calcio y fósforo.

Las modificaciones de la calcemia no siempre tienen las mismas repercusiones sobre la fosfatemia. En este sentido, los cambios debidos a modificaciones en la secreción de parathormona tienden a provocar cambios inversos de la fosfatemia; es decir, si aumenta la parathormona, la calcemia se eleva y la fosfatemia disminuye, mientras que si desciende la parathormona, disminuye la calcemia y la fosfatemia, aumenta. Por el contrario, los cambios en la calcemia provocados

por causas ajenas a la parathormona tienden a cursar con cambios de la fosfatemia igual signo. Si la calcemia se eleva por metástasis osteolíticas o por intoxicación por vitamina D, la parathormona es inhibida y, consecuentemente, la fosfatemia se aumenta. Por su parte, en pacientes con hipocalcemia por falta de vitamina D, la secreción de parathormona es estimulada, lo que conduce a hipofosfatemia.

Frente a lo indicado anteriormente, las modificaciones primarias de la fosfatemia tienen una repercusión más predecible sobre la calcemia, con tendencia a los cambios en sentido opuesto: la hiperfosfatemia tiende a determinar hipocalcemia, y la hipofosfatemia, hipercalcemia.

En general, la fosfatemia está peor regulada endógenamente que la calcemia. Esto hace que el margen de valores normales entre individuos (interindividual) en el que se sitúan las concentraciones séricas de fosfato sea más amplio que el del calcio, aunque su variación en un mismo individuo (interindividual) es prácticamente de igual amplitud.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan un importante riesgo de padecer hiperparatiroidismo secundario, debido a una serie de circunstancias. Se trata básicamente de la retención de fósforo y del déficit del calcitriol que padecen este tipo de pacientes. Además, existe un estado de resistencia esquelética a la acción calcémica de la parathormona, y una falta de sensibilidad de los receptores de calcitriol en las paratiroides y el intestino. Estas alteraciones determinan la hiperplasia de estas glándulas, como mecanismo de adaptación, ante la tendencia persistente a presentar hipocalcemia.

La hipocalcemia prolongada en presencia de déficit de calcitriol constituye el mayor estímulo para la síntesis de parathormona, ya que el calcitriol inhibe la secreción de parathormona, al margen de los cambios en los valores de calcio. La mayor producción de parathormona induce reabsorción ósea osteoclástica y fibrosis de la médula, los cuales originan un cuadro de osteitis fibroquística, aunque ésta sólo se manifiesta clínicamente en casos avanzados.

Adicionalmente, debe mencionarse el papel de dos sustancias biológicas con funciones relevantes en el metabolismo humano del fósforo; son el *klotho* y el FGF23. El *klotho* es un en-

zima codificado por el gen *KL* que está relacionado con las β-glucuronidasas y cuyo déficit ha sido constatado en pacientes con insuficiencia renal, achacándose a dicho déficit un papel determinante en el desarrollo de los cuadros degenerativos (arterosclerosis, osteoporosis y atrofia cutánea) observados en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Por su parte, el FGF23 (factor de crecimiento fibroblástico 23) es una proteína codificada por el gen del mismo nombre, que forma parte de una amplia familia de factores de crecimiento fibroblástico. La principal función del FGF23 es la regulación de los niveles plasmáticos de fósforo, a través de su metabolismo renal. Es secretado por los osteocitos en respuesta al calcitriol, provocando una reducción de la expresión renal de los canales NPT2 (cotransportador sodio-fosfato en el túbulo proximal de la nefrona), lo que se traduce en una disminución de la reabsorción de los fosfatos y, consecuentemente, un incremento de su excreción urinaria (fosfaturia). Tiene también un efecto bloqueante de la *1α-hidroxilasa*, reduciendo la síntesis del calcitriol, la forma hormonalmente activa de la vitamina D a nivel renal. Unos niveles altos de FGF23 se relacionan con un incremento del riesgo cardiovascular, ya que ha sido asociado con hipertrofia del ventrículo izquierdo, con la activación del sistema renina-angiotensina, con un incremento de la reabsorción de sodio en los túbulos distales renales (lo que implica una retención de sodio y un aumento del volumen plasmático) y con algunos otros marcadores biológicos de la inflamación y del estrés oxidativo.

Por todo lo indicado anteriormente, el control del metabolismo fosfocalcico y del hiperparatiroidismo secundario constituye uno de los aspectos fundamentales del tratamiento conservador de la insuficiencia renal crónica para evitar la progresión y la osteodistrofia renal. En general, la **hiperfosfatemia crónica** debe tratarse mediante la restricción del consumo de fosfatos en la dieta, lo que se consigue disminuyendo el aporte exógeno y limitando su absorción intestinal. Lo primero se consigue limitando el contenido proteico de la dieta, y lo segundo mediante agentes que formen derivados no absorbibles con los fosfatos. Se considera que el objetivo terapéutico es mantener la

concentración sérica de fosfato dentro del rango de 1,13 a 1,78 mmol/L (3,5-5,5 mg/dL).

Teóricamente, se puede restringir el aporte dietético de fósforo, limitando su ingestión a un máximo de 800 mg/día. Sin embargo, en la mayoría de los casos esta medida resulta ineficaz por sí misma, si se emplea de forma aislada, sobre todo en los estados avanzados de insuficiencia renal. Por todo lo anterior, es necesario el tratamiento adicional con **fijadores de fósforo a nivel intestinal** para disminuir la absorción de las sales de fósforo contenidas en los alimentos y en el agua de bebida. Esto último se lleva a cabo mediante la utilización de ciertos *cationes di y trivalentes*, como aluminio (Al), magnesio (Mg), calcio (Ca) o lantano (La), que son capaces de reaccionar con las sales de fósforo solubles presentes en la dieta y formar fosfatos muy insolubles e inabsorbibles en el tracto digestivo, o bien emplear *resinas de intercambio iónico*, que reducen la cantidad de fosfatos libres, susceptibles de ser absorbidos en el intestino.

En España están autorizadas específicamente para esta indicación varios medicamentos a base de **hidróxido aluminíco, carbonato cálcico o acetato cálcico**. Cada vez se utilizan menos los componentes que contienen geles de aluminio y se emplean más el acetato y el carbonato cálcico, que además presentan las ventajas añadidas de servir como suplementos de calcio para corregir la hipocalcemia y de evitar el riesgo de la toxicidad crónica por aluminio. Por su parte, el **carbonato de lantano** – $(CO_3)_3La_2$ – fue comercializado en 2007 y aunque el lantano tiende a ser acumulado en los tejidos – especialmente en el hígado, tubo digestivo y huesos, de donde se elimina de forma muy lenta –, las cantidades presentes en hueso y el resto de tejidos son muy pequeñas y no han sido asociadas por el momento a ningún trastorno funcional o estructural de los mismos.

Por su parte, el **sevelámero** es una resina de intercambio iónico estrechamente relacionada con el colestipol, con propiedades captadoras de fosfatos, fue introducido en España en 2001. Dada la naturaleza inabsorbible del complejo sevelámero-fosfato, la cantidad total de fosfatos libres disponibles para su absorción intestinal es drásticamente reducida.

Produce similares resultados a las sales de calcio, aunque permite un mejor control de la calcemia y de la producción de parathormona.

En general, los fijadores de fósforo de tipo no calcáreo (sevelámero, lantano) tienen una eficacia similar o muy ligeramente inferior que la de los calcáreos, pero tienen la ventaja de no asociarse con cuadros de hipercalcemia ni con calcificaciones tisulares. A pesar de ello, no carecen de efectos adversos: el sevelámero se relaciona con eventos gastrointestinales (náusea, vómitos, dispesia, dolor abdominal, estreñimiento, etc.), mientras que el lantano se asocia frecuentemente con vómitos y tiende a ser acumulado en los tejidos, especialmente en el hígado, tubo digestivo y huesos, de donde se elimina de forma muy lenta; no obstante, las cantidades presentes en hueso y el resto de tejidos son muy pequeñas y no han sido asociadas por el momento a ningún trastorno funcional o estructural de los mismos.

ACCIÓN Y MECANISMO

El oxihidróxido sucroférrico es un complejo de hierro-III (Fe^{3+}) que, administrado por vía oral, es capaz de formar compuestos insolubles con las sales de fósforo presentes en el interior del tracto digestivo, impidiendo su absorción. El medicamento ha sido autorizado para el control de los niveles de fósforo sérico en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Su actividad depende exclusivamente de la presencia de hierro en estado oxidado (Fe^{3+}), que tiene una marcada capacidad química para reaccionar con grupos fosfatos, formando sales insolubles. Este proceso se debe fundamentalmente a dos mecanismos consecutivos y complementarios: la adsorción de las moléculas de fosfato presentes en la luz del tracto digestivo y la reacción propiamente dicha de formación de fosfato férrico (PO_4Fe), la cual está favorecida por un entorno químico fuertemente ácido (pH bajos), tal como el que existe fisiológicamente en el estómago.

A pH 1,2 (similar al existente en el estómago vacío humano), el oxihidróxido sucroférrico se une a los fosfatos en una proporción de 0,18

mg de fósforo por cada mg de hierro, liberando una pequeña cantidad de hierro (6%); con un pH de 2,5 (estómago lleno), la captación de fosfato es mayor (0,20-0,21 mg P/mg Fe) y la liberación de hierro menor (0-1,3%). A este último pH (2,5-3,0) la capacidad de captación de fosfato es similar a la del sevelámero y del carbonato de lantano, de tal manera que la cantidad de fármaco requerida para captar 1 g de fosfato es de 8,6 g de oxihidróxido sucroférrico (equivalente a 1,7 g de Fe^{3+}), 7,1 g de sevelámero y 6,9 g de carbonato de lantano.

ASPECTOS MOLECULARES

El oxihidróxido sucroférrico es un complejo molecular formado por una red de iones férricos (Fe^{3+}), óxi (O^{2-}) e hidroxi (HO^-), ligados a agua (H_2O), sacarosa (sucrosa) y almidón (ver Figura 1). Todo ello viene acondicionado como comprimidos masticables. La incorporación de almidón se realiza para facilitar la formulación del medicamento, mientras que la sacarosa actúa como un agente estabilizante del hierro-III (Fe^{3+}). En concreto, el complejo oxihidróxido férrico se une a las moléculas de sacarosa a través de enlaces por puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de ambos.

Durante el proceso de adsorción de las moléculas de fosfato (PO_4^{3-}) al oxihidróxido sucroférrico, cada una de ellas reemplaza uno o varios grupos hidroxilo (HO^-) del complejo; adicionalmente, la mayor parte de ellas acaban por reaccionar dando lugar a fosfato férrico (PO_4Fe).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del oxihidróxido sucroférrico han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante un ensayo clínico de fase 3, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico y controlado con un comparador activo (sevelámero), realizado en un grupo de 1.059 pacientes con insuficiencia renal e hiperfosfatemia (<1,94 mmol/L), sometidos a hemodiálisis (92%) o diálisis peritoneal (8%), todos

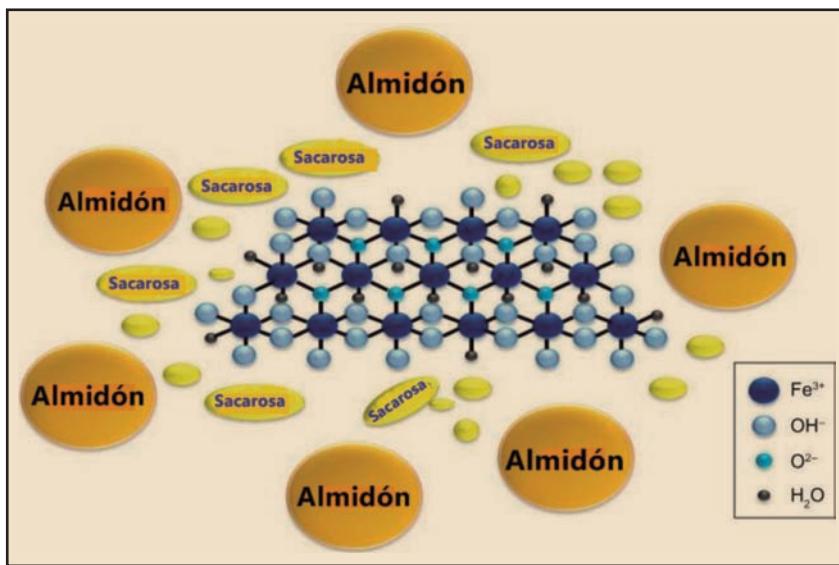


Figura 1. Estructura molecular del oxihidróxido sucroférreo (Modificado de Cernaro 2016).

ellos tratados previamente (≥ 1 fármaco) con agentes captadores de fosfatos: calcáreos (65%), sevelámero (35%), lantano (6%), etc (Floege, 2014). Las características demográficas y fisiopatológicas básicas eran: 58% varones, 77% raza blanca, mediana de edad de 57 años y media de 83 kg de peso; el origen más común de la insuficiencia renal era diabético (28%), hipertensivo (24%) y por glomerulonefritis (23%). La mediana de tiempo transcurrido desde la primera diálisis era de 37 meses.

El estudio tuvo dos etapas. Durante la primera, tras un periodo de aclaramiento de los tratamientos previos, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con 5-15 g/día oxihidróxido sucroférreo (equivalentes a 1-3 g/día de hierro-III) o 4,8-14,4 g de sevelámero, con ajuste de la dosis durante las 8 primeras semanas, seguidas de otras 4 semanas sin cambio de dosis y otras 12 de mantenimiento, totalizando 24 semanas de tratamiento. Durante la segunda etapa, que comenzó tras la semana 24, una parte (99) de los pacientes tratados con el oxihidróxido sucroférreo aleatoriamente asignados a seguir con el tratamiento de mantenimiento anterior o utilizar una dosis baja fija (1,25 g/día) durante un periodo de tres semanas. Como variable primaria de eficacia se determinó la variación en la concentración sérica de fósforo a 12^a semana (1^a etapa) y entre la 24^a y 27^a semana (solo para el oxihidróxido sucroférreo de la 2^a etapa del estudio); como variable

secundaria de eficacia se valoró el porcentaje de pacientes que normalizaron sus niveles séricos de fósforo (1,13-1,78 mmol/L; 3,5-5,5 mg/dL) a las 12 y 24 semanas (1^a etapa).

Los resultados mostraron de la primera etapa del estudio mostraron una reducción de los niveles séricos de fósforo a las 12 semanas de 0,71 mmol/L con oxihidróxido xucroférreo y de 0,79 con sevelámero. En cuanto a la proporción de pacientes que normalizaron su niveles séricos de fósforo a las 12 semanas, fue del 45% con oxihidróxido sucroférreo y del 55% con sevelámero, siendo estadísticamente favorable para este último (OR=0,69; IC_{95%} 0,52 a 0,91; p=0,01); sin embargo, a las 24 semanas las diferencias (53 vs. 54%) no fueron estadísticamente significativas (OR=0,99; IC_{95%} 0,73 a 1,34; p=0,49). La tasa de adherencia al tratamiento fue del 85% con oxihidróxido sucroférreo y del 79% con sevelámero.

En cuanto a la segunda etapa del estudio, la variación media de los niveles séricos de fósforo fueron de +0,08 mmol/L (IC_{95%} -0,07 a 0,23) con la dosis de mantenimiento, frente a +0,62 (IC_{95%} 0,47 a 0,77) con la dosis baja fija, con una diferencia media entre ambas de 0,54 mmol/L, estadísticamente significativa (IC_{95%} 0,37 a 0,71; p<0,001).

Un grupo de 644 pacientes provenientes del estudio anterior fueron incluidos en un estudio de extensión de fase 3, durante el cual utilizaron la dosis de mantenimiento empleada anteriormente, durante un periodo

de 28 semanas adicionales, hasta completar 52 semanas (un año) de tratamiento (Floege, 2015). Al final de este periodo, la variación de los niveles séricos de fósforo fueron de $0,02 \pm 0,52$ (oxihidróxido sucroférreo) vs. $0,09 \pm 0,58$ mmol/L (sevelámero). Los respectivos porcentajes de pacientes con niveles normalizados a la semana 52 fueron de 52 vs. 55%; asimismo, la adherencia relativa al tratamiento fue del 86% con oxihidróxido sucroférreo y del 77% con sevelámero. La concentración media de ferritina aumentó durante el periodo de extensión en ambos grupos de tratamiento, pero los valores de saturación de transferrina y las concentraciones de hierro y de hemoglobina se mantuvieron estables.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el oxihidróxido sucroférreo presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, equiparable al de otros agentes captadores de fosfato, particularmente el sevelámero. En el estudio pivotal (Floege, 2014), se observó que una proporción mayor de pacientes experimentaron eventos adversos durante el tratamiento con oxihidróxido sucroférreo (15,7%) que con sevelámero (6,6%). Los más frecuentemente descritos asociados con oxihidróxido sucroférreo fueron diarrea leve y transitoria, y decoloración de las heces, mientras que las náuseas y el estreñimiento fueron más comunes con sevelámero.

Los datos agregados de seguridad (EMA, 2014) indican tasas globales de eventos adversos relacionados con el tratamiento del 80 vs. 75% (oxihidróxido sucroférreo/sevelámero): **diarrea** (42 vs. 33%), **decoloración de las heces** (15 vs. 0,3%), **náusea** (6,3 vs. 11%), **vómitos** (4,1 vs. 5,3%), **estreñimiento** (3,7 vs. 6,7%) e **hipofosfatemia** (5,5 vs. 5,3%). La frecuencia de **eventos adversos graves** (severos) fueron del 11,0 vs. 10,4% y el porcentaje de pacientes que **suspendieron el tratamiento** por este motivo fueron del 16,9 vs. 7,8%.

ASPECTOS INNOVADORES

El oxihidróxido sucroférreo es un complejo de hierro-III (Fe^{3+}) que, administrado por vía oral, es capaz de formar compuestos insolubles con

las sales de fósforo presentes en el interior del tracto digestivo, impidiendo su absorción. Su actividad depende exclusivamente de la presencia de hierro en estado oxidado (Fe^{3+}), que tiene una marcada capacidad química para reaccionar con grupos fosfatos, formando sales insolubles. El medicamento ha sido autorizado para el control de los niveles de fósforo sérico en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Los datos clínicos disponibles han demostrado claramente su eficacia en la reducción de los niveles séricos de fósforo, disminuyéndolos en una media de 0,71 mmol/L, vs. 0,79 con sevelámero, y normalizando dichos niveles en el 53 vs. 54% de los pacientes, en un periodo de 24 semanas. Estos valores se mantuvieron al menos durante

un total de un año. Lamentablemente, no hay datos clínicos controlados directamente comparativos con carbonato de lantano, aunque no parece que los efectos sean sustancialmente diferentes.

Desde el punto de vista de la seguridad, los eventos adversos más comunes son de naturaleza digestiva, predominando la diarrea y la decoloración de las heces. Globalmente, este tipo de eventos adversos es más frecuente con oxihidróxido sucroférriko que con sevelámero (42 vs. 33%). Aunque la frecuencia de eventos adversos graves es similar (11,0 vs. 10,4%), el porcentaje de pacientes que suspenden el tratamiento por este motivo es desfavorable para el oxihidróxido sucroférriko: 16,9 vs. 7,8%. Otro aspecto que debe ser considerado es la potencial

absorción de hierro por los pacientes, pero no parece probable que esto tenga consecuencias relevantes, dado que la cantidad absorbida es pequeña (mucho menor de la que reciben los propios pacientes hemodializados por vía IV) y, en cualquier caso, hasta el momento no se ha observado ningún evento que haga sospechar una potencial acumulación sistémica de hierro.

En definitiva, una nueva opción para la corrección de la hiperfosfatemia asociada a la insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a diálisis, que no parece aportar ninguna ventaja relativa más allá de un mecanismo de acción, que incorpora como núcleo captador al hierro-III (Fe^{3+}), frente al carbonato de lantano o al sevelámero.

VALORACIÓN

OXIHIDRÓXIDO SUCROFÉRRICO

▼ MEDICAMENTO® (Vifor Frexenius)

Grupo Terapéutico (ATC): V03AE. VARIOS. Fármacos para el tratamiento de la hipertotasemia y la hiperfosfatemia

Indicaciones autorizadas: Control de los niveles de fósforo sérico en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Sevelámero	Renagel	Sanofi Aventis	2001
Lantano, carbonato	Fosrenol	Shire	2007
Oxihidróxido sucroférriko	Velphoro	Vifor Frexenius	2016

BIBLIOGRAFÍA

- Cernaro V, Santoro D, Lacquaniti A, Costantino G, Visconti L, Buemi A, Buemi M. Phosphate binders for the treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016; 9: 11-9. doi: 10.2147/IJNRD.S78040.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- European Medicines Agency (EMA). Velphoro®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/390444/2014; EMEA/H/C/002705. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002705/WC500175257.pdf
- Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, et al; PA21 Study Group. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86(3): 638-47. doi: 10.1038/ki.2014.58.
- Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D, et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 4: iv113-8. doi: 10.1093/ndt/gfv073.
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015; 88(5): 950-7. doi: 10.1038/ki.2015.230.