

## Artículos Especiales

# La importancia de la calidad de los polímeros en el tratamiento de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica: opinión de expertos

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;3:175-182

Fecha de recepción: 14/11/2014 - Fecha de aceptación: 15/03/2015

**BUITRAGO R<sup>1</sup>, WEISINGER JR<sup>2</sup>, NAVAS G<sup>3</sup>**

**1** Magister en Farmacia Clínica. Profesora Titular. Departamento de Farmacia Clínica. Facultad de Farmacia. Universidad de Panamá (Panamá)

**2** Profesor Titular de Medicina. División de Nefrología e Hipertensión arterial. División de Nefrología Baptist Health System of South Florida. Universidad de Miami. Florida (USA)

**3** Ph.D. en Química Farmacéutica. Profesor Titular. Departamento de Química Medicinal y Farmacognosia. Facultad de Farmacia. Universidad de Panamá (Panamá)

*El panel de expertos estuvo compuesto por médicos nefrólogos, farmacéuticos, clínicos, académicos, un representante de pagadores y un representante de pacientes afectados por la enfermedad renal crónica, e incluyó a: Dr. José Weisinger (USA), Dra. Jimena Pias-trella (Argentina), Dra. Zulma Cruz de Trujillo (El Salvador), Dr. Alfonso Cueto (México), Dr. Ezequiel Bellorin (Venezuela), Dr. Raúl Carlini (Venezuela), Prof. Carlina Santana (Panamá), Prof. Rosa Buitrago (Panamá), Dr. Manuel Cerdas (Costa Rica), Dr. Alejandro Lucas Penagos (Guatemala), Dr. Felipe Rodríguez (Panamá), Dra. Carmen Berrios (Perú), Dr. José Pérez Sena (República Dominicana) y el Señor Alexander Pineda (Panamá), (1ª Reunión Latinoamericana Panamá, Enero 29-30, 2013). El proyecto contó con el apoyo de una beca no condicionada de Sanofi.*

### RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) presenta en Latinoamérica las mismas causas generales que en el resto de países: diabetes *mellitus* e hipertensión arterial, aunque existen casos de etiología desconocida. Los expertos opinan que la sobrecarga de fósforo es un factor importante en la progresión de la ERC, como consecuencia de la caída del índice de filtrado glomerular, lo que hace del uso de quelantes de fósforo un factor crítico en el tratamiento de los efectos adversos de la hiperfosfatemia. Una reducción temprana del fósforo sérico podría ser esencial en dicho tratamiento, tal y como apuntan algunos trabajos recientes. En la actualidad, existen diversos tipos de quelantes de fósforo disponibles en el mercado. El sevelamer, un polímero de síntesis química, presenta propiedades de quelante de fósforo,

pero sin los efectos de toxicidad o incremento de las calcificaciones que se han descrito para otros quelantes. La eficacia, seguridad y perfil clínico del polímero dependen de forma crucial de sus propiedades físicas así como de la optimización y consistencia en los procesos de manufacturación. Al ser un polímero no absorbible con efecto local en el tracto gastrointestinal, sevelamer no es susceptible de los estudios clásicos de bioequivalencia y biodisponibilidad aplicables a los productos con absorción sistémica. Por estas razones, para conceder la autorización para la comercialización de un producto que contenga sevelamer, además de las pruebas *in vitro* y clínicas exigidas por las agencias reguladoras, los expertos sugieren una serie de requerimientos adicionales para corroborar la seguridad y eficacia del producto.

**Palabras clave:** Sevelamer, quelantes de fósforo, polímeros sintéticos, enfermedad renal crónica.

Correspondencia:

Rosa Buitrago

Universidad de Panamá

Facultad de Farmacia

Vía Transístmica

Ciudad Octavio Méndez Pereira (Panamá)

Correo electrónico: rebui\_@hotmail.com

## The importance of the quality of the polymers in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease: experts opinion

### SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) in Latin America has the same etiology when compared to other countries, including diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic glomerulonephritis, and cases of unknown etiology. Experts are of the opinion that phosphorus overload is an important factor for increased morbidity and mortality as well as CKD progression, which makes the use of phosphate binders a critical factor in the treatment of the adverse effects of hyperphosphatemia. An early reduction in

serum phosphate could be essential in such treatment. In fact, recent work done by several investigators have suggested to start this treatment in earlier phases of CKD. At the present time, there are various types of phosphate binders available in the market, including sevelamer, a chemical synthetic polymer which exhibits properties of phosphate binding, but without the effects of toxicity or increased calcifications that have been described for other binders, especially those containing calcium. The efficacy and safety of the poly-

mer, and its clinical profile, depend crucially on its physical properties as well as on the optimization and consistency of the manufacturing processes. Being a non-absorbable polymer with local effect on the gastrointestinal tract, sevelamer is not susceptible of classic bioequivalence and bioavailability studies for products with systemic absorption. For these reasons, in order to grant market approval of a product containing sevelamer, in addition to in vitro and clinical testing required by regulatory agencies, experts suggest a number of additional requirements to confirm the safety and efficacy of the product.

**Key Words:** Sevelamer, phosphate binding, synthetic polymer, chronic kidney disease.

### INTRODUCCIÓN

Durante los días 29 y 30 de enero de 2013, se celebró en Panamá la Primera Reunión Latinoamericana de expertos para cubrir, desde diferentes perspectivas, el tema del uso de polímeros quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes que sufren de enfermedad renal crónica (ERC). Los principales temas debatidos en dicha reunión fueron fundamentalmente tres:

- La importancia del manejo de la hiperfosfatemia en los pacientes que sufren ERC.
- El impacto de la elección de distintos quelantes de fósforo en el manejo de la hiperfosfatemia.
- Las implicaciones de la calidad en la formulación de productos que contengan sevelamer y su efecto en los resultados clínicos.

El panel de expertos se dividió al azar en dos grupos de trabajo cada uno liderado por un facilitador/expositor, ambos reconocidos líderes de opinión: el Prof. Dr. Weisinger y la Prof. Buitrago.

A continuación se exponen las conclusiones alcanzadas en los diversos aspectos tratados.

### PREVALENCIA DE LA ERC EN LATINOAMÉRICA

La ERC se define como una disminución de la función renal (filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o como la presencia de marcadores de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses<sup>1</sup>. La ERC se clasifica en 5 estadios de severidad progresiva (Tabla 1)<sup>1,2</sup>. El uso de los criterios de diagnóstico y clasificación de la *National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI)<sup>2</sup> ha resultado beneficioso y útil tanto para especialistas como para médicos a nivel de atención primaria y secundaria. Esta sistematización ha hecho más aparente un problema hasta ahora inadvertido en muchos países: la importancia clínica y sanitaria de la ERC<sup>2</sup>.

En los países latinoamericanos, la ERC presenta las mismas causas generales que en el resto del mundo: diabetes *mellitus* e hipertensión arterial<sup>3-5</sup>, aunque las pro-

porciones varían entre países<sup>4,6</sup>. Sin embargo, existen casos relativamente numerosos de etiología sin caracterizar en algunas regiones de Latinoamérica. Incluso algunos autores hablan de una epidemia de ERC en América Central, sobre todo en las zonas de la costa del Pacífico, que no parece estar asociada a los factores clásicos de diabetes e hipertensión, sino a otros factores, muchos de ellos exógenos<sup>6</sup>.

A pesar de ser menos conocida por el gran público, la ERC presenta valores de prevalencia mayores que muchas otras enfermedades como la diabetes, el cáncer o el SIDA<sup>7</sup>. Sin embargo, en los países latinoamericanos no existen datos firmemente contrastados sobre los niveles de prevalencia. La disparidad entre países es considerable, pues pocos cuentan con buena cobertura de tratamiento de las afecciones renales, ni tampoco con registros nacionales adecuados que soporten los pertinentes estudios estadísticos y epidemiológicos<sup>8</sup>. Para subsanar estas deficiencias, la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) creó el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal (RLDTR), cuya primera publicación se realizó en el año 1991<sup>8</sup>.

### HIPERFOSFATEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Diversos estudios han establecido una relación directa entre niveles séricos de fósforo y mortalidad de los pacientes que sufren ERC. Así, en el trabajo de Block *et al.* se determinó un incremento del riesgo relativo de muerte paralelo a la elevación de la concentración de fósforo en plasma<sup>9</sup>. Además, en pacientes con ERC en estadios 3-4, se han asociado niveles de fósforo sérico en el límite superior normal con un mayor riesgo de mortalidad<sup>10,11</sup>.

Los expertos coinciden que en los estadios avanzados de la ERC la sobrecarga de fósforo es un factor importante, pues está asociada al desarrollo y progresión de hiperparatiroidismo secundario, niveles séricos reducidos de calcitriol, anomalías en el remodelado óseo, calcifica-

**Tabla 1**  
**Estadios de la enfermedad renal crónica**

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
---	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † + TFG normal	≥ 90
2	Daño renal † + TFG ligeramente disminuida	60 - 89
3	TFG moderadamente disminuida	30 - 59
4	TFG gravemente disminuida	15 - 29
5	Fallo renal	Diálisis

\*Factores de riesgo de ERC: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, raza y bajo nivel educativo o social; † Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina >30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en >17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres), otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen; ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtración glomerular.

Fuente: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.

Disponible en: [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/p4\\_class\\_g1.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm). (Consultado el 19 de septiembre de 2013).

ción de tejidos blandos y arterias, elevación del riesgo de mortalidad y progresión de la enfermedad<sup>9-12</sup>. Sin embargo, pocos pacientes con ERC avanzada presentaron concentraciones elevadas de fósforo sérico en etapas tempranas de la enfermedad. Por otra parte, no se dispone de estudios que incluyan la evaluación de variables a nivel del paciente (como hospitalización, fracturas óseas, eventos cardiovasculares y mortalidad) que demuestren el impacto en las mismas de la disminución de la sobrecarga de fósforo<sup>13</sup>. Tampoco existen en humanos estudios que demuestren de manera concluyente que la corrección del fósforo sérico disminuye el riesgo cardiovascular<sup>14</sup>, aunque sí es un determinante de la expresión genética osteoblástica en la aorta con calcificación posterior<sup>14</sup>. Sin embargo, los datos experimentales y observacionales apoyan la plausibilidad fisiológica de que existe un efecto directo del fósforo sérico sobre la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y la proliferación de las células paratiroideas, lo que se vincula con la promoción de las calcificaciones vasculares<sup>15-17</sup>.

En apoyo de esta idea, se ha observado un incremento de la supervivencia en pacientes tratados con quelantes, aunque no está claramente establecido si se debe al descenso *per se* del fósforo o a efectos pleiotrópicos del quelante<sup>18</sup>. Los expertos sugieren mantener los niveles de fósforo sérico dentro del rango normal<sup>12,14</sup>, aunque definir dicho rango no es tarea fácil (entre 2,5 y 4,5 mg/dl, según las guías KDIGO y SLANH)<sup>1,2,8</sup>. Además, casi todos

los pacientes en diálisis, y muchos en pre-diálisis, requieren el tratamiento con quelantes de fósforo<sup>2,8</sup>. La elección del quelante debe ser individualizada y se sugiere tomar en cuenta el perfil de efectos adversos de cada quelante<sup>1,12</sup>.

#### QUELANTES DE FÓSFORO: EXPERIENCIA CLÍNICA Y TIPOS

La hiperfosfatemia es una consecuencia clínica importante e inevitable de los estadios avanzados de la ERC, asociada con un mayor riesgo de mortalidad<sup>10,11</sup>. Medidas como la restricción de fósforo en la dieta y diálisis no suelen ser suficientes para eliminar el exceso de fósforo. Esto convierte al tratamiento con quelantes de fósforo en un evento crítico en el tratamiento de la enfermedad. Diversos estudios han demostrado esta relación crítica. Así, Isakova *et al.* demostraron que los pacientes que comenzaron a ser tratados con quelantes de fósforo durante los primeros 90 días tras el inicio de la hemodiálisis presentaron mejores índices de supervivencia<sup>19</sup>. Además, la elevación de los niveles de fósforo puede atenuar o disminuir los efectos protectores de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de receptores de angiotensina, que disminuyen la progresión de la enfermedad renal<sup>20</sup>. Un estudio reciente demostró que el quelante polimérico sevelamer produjo beneficios tanto en la mortalidad por todas las causas como en el criterio de valoración combinado compuesto de muerte o inicio de diálisis<sup>21</sup>. Por otra

parte, en el estudio COSMOS se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el uso de agentes quelantes de fósforo, excepto sales de aluminio, y un menor riesgo de mortalidad<sup>22</sup>. El uso de quelantes de fósforo no cálcicos se ha asociado con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, en comparación con los quelantes cálcicos, incluso se encontró una disminución de la mortalidad en pacientes tratados con sevelamer, aunque no llegó a ser estadísticamente significativa<sup>23</sup>.

Los efectos adversos de la ingesta elevada de fósforo en relación a la excreción renal disminuida preceden a la hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia usualmente se desarrolla en los estadios más tardíos de la enfermedad, cuando ya hay una significativa pérdida de la función renal. Por esta razón, una reducción temprana del fósforo mediante el uso de quelantes podría disminuir los efectos adversos de la hiperfosfatemia<sup>24</sup>. De confirmarse esta tendencia, la praxis clínica en la administración de quelantes de fósforo podría cambiar drásticamente en un futuro próximo<sup>25</sup>, aunque aún se deben realizar estudios adicionales para determinar los beneficios del tratamiento temprano con este tipo de fármacos<sup>24</sup>.

Existen en la actualidad diversos tipos de quelantes de fósforo disponibles en el mercado<sup>12</sup>. En la tabla 2 se resumen las principales características de los mismos, incluyendo ventajas y desventajas. Hoy en día, el carbonato de calcio y el acetato de calcio son los quelantes que se usan con más frecuencia en la práctica clínica. Ambos son efectivos quelantes de fósforo<sup>26,27</sup>, pero potencialmente pueden generar un balance positivo de calcio en pacientes con ERC, aumentando así el riesgo de calcificaciones cardiovasculares y cerebrovasculares<sup>28</sup>. El carbonato de lantano también ha demostrado que es efectivo como quelante de fósforo, pero tiene el riesgo potencial de inducir la acumulación de lantano en varios órganos como el cerebro, hueso e hígado, y su disponibilidad en el mercado es un factor a tener en cuenta (Tabla 2).

#### QUELANTES POLIMÉRICOS DE FÓSFORO: SEVELAMER

Los quelantes basados en calcio unen el fósforo en los sitios adecuados para ello en la molécula. El complejo fósforo-quelante, una vez formado no es absorbido y es eliminado a través de las heces. Sin embargo, siempre queda calcio residual que puede ser absorbido dentro del torrente sanguíneo, originando una acumulación sistémica del mismo, con los riesgos de toxicidad, calcificación, incremento de riesgo cardiovascular, etc. Por el contrario, el sevelamer actúa localmente en el intestino, su estructura y tamaño impiden su absorción sistémica, y más del 99% del compuesto es recuperado en las heces<sup>29-31</sup>. Además de su acción como quelante de fósforo, el sevelamer presenta otros efectos «no clásicos» o pleiotrópicos, tanto beneficiosos (aumento de la fetuina A, disminución de los LDL y el ácido úrico, o el control de la inflamación), como perjudiciales (disminución de los niveles de las vitaminas liposolubles A, D, y K, y efecto sobre la absorción de ácido fólico y vitaminas C, B6 y B12)<sup>18,32</sup>.

El sevelamer es una molécula de síntesis química de alto peso molecular<sup>30,33</sup>, cuya fabricación se realiza mediante entrecruzamiento químico (*crosslinking*) en una solución parcialmente neutralizada de polialilamina hidroclicídica con epiclorhidrina, lo que da lugar a una estructura tridimensional con sitios libres (grupos

amino) para la unión del fósforo<sup>30-36</sup>. Este entrecruzamiento durante la manufactura es esencial, pues tendrá una gran importancia en el rendimiento clínico del polímero.

Los expertos coinciden en que estos procesos de manufactura complejos y escalonados, como el requerido para producir sevelamer, proporcionan multitud de oportunidades para introducir variaciones en el producto final obtenido. En consecuencia, es prácticamente obligatorio el mantener una total consistencia en dichos procesos.

De ahí que previo a la aprobación de un producto farmacéutico multiorigen de sevelamer para su uso clínico, sea necesario verificar ciertos aspectos en relación a la calidad de dichos fármacos, ya que los mismos están directamente relacionados con la eficacia y seguridad del producto final<sup>37</sup>. Algunos de estos aspectos son los siguientes<sup>30,36,38-42</sup>: (1) entrecruzamiento (*crosslinking*): la efectividad del polímero va a depender de la homogeneidad del entrecruzamiento; (2) índice de hinchamiento (*swell index*): medida indirecta de la calidad del polímero y reflejo de sus condiciones de síntesis; (3) impurezas en la síntesis: presencia de residuos tóxicos y farmacológicamente activos cuya concentración en el producto final debe mantenerse por debajo de los límites señalados internacionalmente; (4) tamaño de la partícula: para evitar su absorción sistémica en el tracto gastrointestinal; (5) recubrimiento de la tableta: para evitar hidratación y garantizar la vida útil de la misma; (6) tamaño de la tableta: para que el paciente pueda deglutirlo sin dificultad, etc.

Como quelante de fósforo utilizado para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con ERC<sup>30</sup>, el sevelamer se ha comercializado en dos formas: clorhidrato de sevelamer (Renagel®) y carbonato de sevelamer (Renvela®)<sup>18,32</sup>. La experiencia clínica con sevelamer, y el número de estudios que han enfocado en este polímero como objeto de estudio, es lo suficientemente amplia para extraer una serie de conclusiones. Así por ejemplo, un estudio comparó el clorhidrato de sevelamer con dos quelantes en base a calcio: acetato de calcio y carbonato de calcio<sup>43</sup>. La reducción de los niveles de fósforo sérico fue similar en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, la reducción de las calcificaciones coronarias fue significativa durante un periodo de seis meses a un año en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer ( $p < 0,001$ ). En pacientes en diálisis que mostraron evidencias de calcificaciones coronarias moderadas, aquellos tratados con quelantes cálcicos presentaron una progresión significativamente mayor del proceso de calcificación a los 6, 12, y 18 meses, comparados con los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer<sup>44</sup>. En otro estudio, el tratamiento con sevelamer produjo una reducción de la mortalidad por todas las causas, aunque solo en pacientes mayores de 65 años se encontró que esta diferencia era estadísticamente significativa<sup>45</sup>.

Dos revisiones sistemáticas publicadas por Navaneethan *et al.* sobre quelantes de fosfatos concluyeron que no hay suficientes datos para establecer la superioridad comparativa de los quelantes no cálcicos sobre los quelantes en base a calcio<sup>46,47</sup>. No obstante, publicaciones más recientes han mostrado un riesgo de mortalidad menor, e incluso una mejora significativa con el uso de quelantes no cálcicos como sevelamer<sup>22,23</sup>.

**Tabla 2**  
**Comparación de quelantes de fósforo disponibles actualmente en el mercado**

Quelante	Presentación	Contenido mineral	Efectividad y ventajas	Desventajas
Carbonato de aluminio	Cápsulas	Aluminio	Alta capacidad quelante de fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia), anemia microcítica, demencia, efectos GI*
Hidróxido de aluminio	Suspensión, tabletas, cápsulas	100 mg a >200 mg por tableta	Muy efectivo como quelante de fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia) anemia microcítica, demencia, efectos GI*
Acetato de calcio	Cápsulas, tabletas	25% de calcio elemental (169 mg de calcio elemental por tableta de 667 mg)	Efectivo como quelante de fósforo. Mayor capacidad quelante y menor absorción intestinal que el carbonato de calcio	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos GI*
Carbonato de calcio	Suspensión, tabletas, cápsulas masticables	40% de calcio elemental (200 mg de calcio elemental por tableta de 500 mg)	Efectivo como quelante. Disponible fácilmente	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos GI*, peritonitis, prurito, xerostomía, calambres musculares
Citrato de calcio	Suspensión, tabletas	22% de calcio elemental	No recomendable en ERC	Aumenta la absorción intestinal de aluminio
Carbonato de calcio/magnesio	Tabletas	Aproximadamente 28% magnesio elemental (85 mg de magnesio) y 25% de calcio elemental (100 mg de calcio)	Efectivo como quelante de fósforo. Potencialmente menor carga de calcio que las sales de calcio puras	Efectos GI*, potencialmente inductor de hipermagnesemia
Clorhidrato de sevelamer	Tabletas, cápsulas	No contiene	Efectivo como quelante de fósforo, sevelamer no se absorbe	Puede disminuir niveles de bicarbonato. Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia. Efectos adversos GI*
Carbonato de sevelamer	Tabletas, polvo	No contiene	Similar al clorhidrato de sevelamer. Potencialmente mejora el equilibrio ácido-base comparado con clorhidrato de sevelamer	Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia. Efectos adversos GI*
Carbonato de lantano	Tabletas masticables	Contiene 250 ó 500 mg de lantano elemental por tableta	Efectivo como quelante de fósforo. Masticable	Riesgo potencial de acumulación de lantano por su absorción intestinal. Efectos GI*. No disponible en muchas regiones

\*Efectos GI: náuseas, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, constipación; ERC: enfermedad renal crónica; GI: gastrointestinal. Fuente: Guías de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de los Trastornos Minerales y Óseos de la Enfermedad Renal Crónica (TMO-ERC) en Adultos. SLANH Abril de 2012.

## ASPECTOS REGULATORIOS

Son diversos los requisitos necesarios para obtener la autorización para la comercialización (registro sanitario) de los productos de síntesis química. Para productos con absorción sistémica que no son los innovadores (denominados genéricos o multiorigen), la tendencia en países de alto estándar, y en algunos de Latinoamérica, es la de exigir la realización de ensayos que demuestren la bioequivalencia con el producto innovador, mediante estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos<sup>48</sup>.

Sin embargo, estos estudios no son aplicables a un polímero bioactivo como sevelamer, puesto que no sufre absorción sistémica, y ejerce el efecto quelante de fósforo localmente en el intestino<sup>49</sup>. ¿Cuáles podrían ser las opciones para que tales productos puedan obtener un registro sanitario que contemple las características discutidas hasta aquí? Las propias agencias regulatorias ofrecen algunas alternativas.

La US Food and Drug Administration (FDA) exige la presentación de pruebas de unión (*binding*) *in vitro* para evaluar bioequivalencia del sevelamer<sup>50</sup>. Pero estos estudios presentan limitaciones, pues la evaluación de la unión *in vitro* del fósforo al sevelamer podría no predecir la actividad *in vivo* del polímero, ni ciertas características del producto como son el índice de hinchamiento (*swell index*), el grado de impurezas o los factores del ambiente intestinal que afectan a la interacción fósforo-polímero.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), además de las pruebas *in vitro*, exige para este tipo de moléculas la presentación de un ensayo clínico con no menos de 60-80 pacientes en los que se evalúe, en un diseño cruzado, no solo la eficacia sino también la seguridad del producto genérico comparado con el producto de referencia. Es la denominada vía híbrida<sup>51</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la utilización del término producto farmacéutico «multiorigen» para referirse a equivalentes farmacéuticos o a alternativas farmacéuticas<sup>48</sup>. Según la OMS, los métodos adecuados para evaluar la equivalencia son los estudios farmacocinéticos *in vitro* tradicionales, donde las concentraciones del principio activo se miden como una función del tiempo en sangre, plasma u orina. Sin embargo, dada la naturaleza no absorbible de sevelamer, recomienda además la realización de ensayos clínicos comparativos<sup>48</sup>.

A diferencia de la FDA y la EMA, en los países de Latinoamérica no existe un marco regulatorio específico para moléculas como el sevelamer. Existen diferencias de país a país en cuanto a las exigencias de las autoridades regulatorias nacionales para otorgar el registro sanitario a dichas moléculas. Dada la naturaleza de estos polímeros y su proceso de fabricación, que exige el control de diversas variables, los expertos sugieren que los productos farmacéuticos multiorigen que contengan sevelamer, deberían presentar los siguientes requisitos para obtener el registro sanitario: (1) pruebas para la caracterización del producto en aspectos como calidad del proceso de entrecruzamiento, determinación del tamaño de las partículas, y detección de posibles residuos; (2) estudios de marcación y medición en heces; (3) estudios clínicos comparativos en un número suficiente de pacientes; (4) Plan de Farmacovigilancia y Plan de Manejo de Riesgos orientados a minimizar el posible impacto de los efectos adversos, (5) exigencia de Buenas Prácticas de Manufactura.

Estas últimas constituyen un sistema establecido para asegurar que los productos se fabrican siguiendo un proceso consistente, que cuenta con los controles adecuados y cumple con los estándares de calidad<sup>52</sup>.

## CONCLUSIONES

Existen diversos estudios que establecen una relación directa entre niveles séricos de fósforo y mortalidad de los pacientes con ERC<sup>9-11</sup>. Los expertos coinciden que en los estadios avanzados de la ERC la sobrecarga de fósforo es un factor importante con lo que el uso de quelantes de fósforo es crítico en el tratamiento de la enfermedad<sup>21-23</sup>. De hecho, una reducción temprana del fósforo mediante el uso de quelantes podría disminuir los efectos adversos de la hiperfosfatemia y sus consecuencias<sup>24</sup>.

El sevelamer, un polímero de síntesis química, presenta propiedades similares a otros quelantes utilizados en la práctica clínica, pero sin los efectos de toxicidad descritos para éstos<sup>18,32,43-47</sup>. Los expertos están de acuerdo que la experiencia clínica con sevelamer ha sido por lo general positiva. No obstante, estudios adicionales se hacen necesarios para confirmar los resultados.

La eficacia y seguridad del polímero, así como su perfil clínico, depende de forma crucial de sus propiedades físicas así como de la optimización y consistencia de los procesos de manufacturación. Además, debido a su naturaleza química y su modo de acción, el sevelamer no es susceptible de los estudios clásicos de bioequivalencia y biodisponibilidad aplicables a los productos de síntesis química con absorción sistémica. Esto hace necesario la presentación de ensayos comparativos adicionales antes de conceder la autorización para la comercialización de un producto que contenga sevelamer. Estos cambios en el diseño metodológico tradicional para estudiar nuevos fármacos podrían integrarse en los procesos regulatorios, en el desarrollo de las guías de tratamiento y en la práctica clínica<sup>53</sup>.

**Agradecimientos:** Se utilizó asistencia editorial en la escritura para la producción del presente manuscrito, proporcionada por el Dr. José L. Ramírez y Pharma-Science Corporate Solutions Inc.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Disponible en: [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/p4\\_class\\_g1.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm). (Consultado el 19 de febrero de 2013).
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Disponible en: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/ckd.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/ckd.php). (Consultado el 19 de febrero de 2013).
3. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, Elsayed E, Bansal N, Griffith J, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: Exploring the Interaction between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):392-401.
4. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Rev.* 2011;13(4):14-22.
5. Foody JM, Cleary JK, Davis LL, McGinnity JG, Zuber K. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: A perfect Storm. *The Clinical Advisor.* 2011;Nov S1-16.

6. Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central American epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;8(3):504-11.
7. About chronic kidney disease, National Kidney Foundation website, 2012. (Consultado el 19 de febrero de 2013).
8. Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal 2008. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Disponible en: <http://www.slanh.org/SLANH-GENERAL/registros.html>. (Consultado el 19 de febrero de 2013).
9. 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.
10. Kestenbaum B. Phosphate metabolism in the setting of chronic kidney disease: significance and recommendations for treatment. *Semin Dial*. 2007;20(4):286-94.
11. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolò P, Malmusi G, et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):883-91.
12. Comité de Metabolismo Mineral y Óseo. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. SLANH Abril de 2012. Disponible en: [http://www.slanh.org/Descargar\\_documento/31-GPC-TMO-ERC.html](http://www.slanh.org/Descargar_documento/31-GPC-TMO-ERC.html). (Consultado el 19 de febrero de 2013).
13. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MB). Disponible en <http://www.kdigo.org/guidelines/mbd/index.html>. (Consultado el 19 de febrero de 2013).
14. Hruska K, Mathew S, Lund R, Fang Y, Sugatani T. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? *Kidney Int Suppl*. 2011;79(S121):S9-13.
15. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, Garcia-Navarro S, Torres A, et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res*. 1996;7(7):970-6.
16. Estepa JC, Aguilera-Tejero E, Lopez I, Almaden Y, Rodriguez M, Felsenfeld AJ. Effect of phosphate on parathyroid hormone secretion in vivo. *J Bone Miner Res*. 1999;4(11):1848-54.
17. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000;87(7):E10-7.
18. Cozzolino M, Rizzo MA, Stucchi A, Cusi D, Gallieni M. Sevelamer for hyperphosphataemia in kidney failure: controversy and perspective. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(2):59-68.
19. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:388-96.
20. Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G, et al.; REIN Study Group. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1923-30.
21. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):487-93.
22. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013 Nov; 84(5):998-1008. Epub 2013 Jul 03. doi: 10.1038/ki.2013.185.23.
23. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1. [Epub ahead of print].
24. London G, Coyne D, Hruska K, Malluche HH, Martin KJ. The new kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) guidelines - expert clinical focus on bone and vascular calcification. *Clin Nephrol*. 2010;74(6):423-32.
25. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):286-91.
26. Winkelmayer WC, Liu J, Kestenbaum B. Comparative effectiveness of calcium-containing phosphate binders in incident U.S. dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):175-83.
27. Wallot M, Bonzel KE, Winter A, Geörger B, Lettgen B, Bald M. Calcium acetate versus calcium carbonate as oral phosphate binder in pediatric and adolescent hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 1996;10(5):625-30.
28. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040.
29. Renvela prescribing information 2011. Disponible en: [http://www.revela.com/~media/Files/RenvelaUS/RV382\\_Renvela\\_PI\\_08.2011.pdf](http://www.revela.com/~media/Files/RenvelaUS/RV382_Renvela_PI_08.2011.pdf). (Consultado el 19 de septiembre de 2013).
30. Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, Burke SK. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(7):517-23.
31. CHMP report for Renvela. 2009. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/000993/WC500052615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000993/WC500052615.pdf). (Consultado el 19 de febrero de 2013).
32. Takagi K, Masuda K, Yamazaki M, Kiyohara C, Itoh S, Wasaki M, et al. Metal ion and vitamin adsorption profiles of phosphate binder ion-exchange resins. *Clin Nephrol*. 2010;73(1):30-5.
33. Berendt RT, Samy R, Carlin AS, Pendse A, Schwartz P, Khan MA, et al. Spontaneous carbonate formation in an amorphous, amine-rich, polymeric drug substance: sevelamer HCl product quality. *J Pharm Sci*. 2012;101(8):2681-5.
34. New Edition of Polymer Dictionary (1988). Society for High Polymers, ed., Asakura Shoten, p. 129.
35. A process for the preparation of cross-linked polyallylamines or pharmaceutically acceptable salts thereof (2012). EP 2481414 A1. Disponible en: <http://www.google.com/patents/EP2481414A1?cl=en>. (Consultado el 19 de septiembre de 2013).
36. Pharmaceutical Compositions of Sevelamer (2012). US 20120219626 A1. Disponible en: <http://www.google.com/patents/US20120219626>. (Consultado el 19 de febrero de 2013).
37. Fang F. New challenges for modified release dosage forms. Presented at: GPhA/FDA Fall Technical Conference; 2009 October 28-29; Bethesda, MD.
38. Osada Y, Kajiwara K. Gels handbook. San Diego: Academic Press; 2001.
39. Pathak A, Aggarwal A, Kurupati RK, Patnaik S, Swami A, Singh Y, et al. Engineered polyallylamine nanoparticles for efficient in vitro transfection. *Pharm Res*. 2007;24(8):1427-40.

40. Note for guidance on impurities in new drug products, EMA June 2006. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002). (Consultado el 19 de febrero de 2013).
41. Guidance for Industry Q3A Impurities in new drug substances. ICH (International Conference of Harmonization) 2008 en: [http://www.fda.gov/downloads/Regulatory\\_Information/Guidances/ucm127984.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Regulatory_Information/Guidances/ucm127984.pdf) (Consultado el 19 de febrero de 2013).
42. Renvela Summary of Product Characteristics. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000993/WC500052610.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000993/WC500052610.pdf). (Consultado el 19 de febrero de 2013).
43. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
44. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68(4):1815-24.
45. 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(9):1130-7.
46. 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.
47. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; Feb 16;(2):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub2.
48. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation. Report No. 40, annexe No. 7. 2006. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf) (Consultado el 19 de febrero de 2013).
49. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2003. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070124.pdf>. (Consultado el 19 de febrero de 2013).
50. FDA Bioequivalence Recommendations for Specific Products: Active Ingredients starting with "S". Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm081335.htm>. (Consultado el 26 de febrero de 2013).
51. EMA Procedural advice for users of the centralized procedure for generic/hybrid applications. EMA/544563/2010. January 2011.
52. Drug Applications and Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm090016.htm> (Consultado el 19 de febrero de 2013).
53. Perkovic V, Neal B. Trials in kidney disease-time to EVOLVE. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2541-2.