

EFFECTO DEL CARBONATO DE LANTANO SOBRE SISTEMA ÓSEO Y VASCULAR Y SUPERVIVENCIA

**Minerva Rodríguez-García,¹ Emilio Sanchez-Alvarez¹, José Luis Fernández-Martín²,
Jorge B. Cannata-Andía²**

**¹Servicio de Nefrología, ²Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral, Instituto Reina
Sofía de Investigación de FRIAT, REDinREN del ISCIII, Hospital Universitario Central
de Asturias, Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias**

Dirección para correspondencia:

**Jorge B. Cannata-Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral
Hospital Universitario Central de Asturias
Julián Clavería, s/n
33006 OVIEDO**

La búsqueda del captor de fósforo ideal

La hiperfosforemia tiene una prevalencia elevada en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)¹, siendo un factor patogénico de gran importancia dentro del campo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la ERC (CKD-MBD). La hiperfosforemia se ha asociado con el hiperparatiroidismo secundario¹, calcificaciones vasculares², rigidez vascular³, disfunción miocárdica y mortalidad¹, por lo que históricamente se han buscado captores de fósforo eficaces y seguros para poder solucionar este importante problema de las fases más avanzadas de la ERC.

Entre 1975 y 1990, el hidróxido de aluminio fue el captor de fósforo utilizado con mayor frecuencia, tras dicho periodo prolongado de uso se constató un riesgo elevado de acumulación y toxicidad del aluminio que se manifestaba como demencia, supresión de parathormona (PTH), osteomalacia y anemia⁴. Las sales de calcio (carbonato y acetato) fueron sustituyendo progresivamente al hidróxido de aluminio como captor de fósforo, pero posteriormente también se pusieron de manifiesto efectos nocivos de su uso prolongado. La administración de captores de fósforo cálcicos produce con frecuencia hipercalcemia, más aún cuando se asocian con el uso de distintas formas de vitamina D⁴, tanto en sus formas nativa como activa. Además, se ha demostrado que con gran frecuencia su utilización se asocia con supresión excesiva de PTH, inducción de enfermedad ósea adinámica (EOA)⁵ y riesgo de progresión de calcificaciones vasculares.

En consecuencia, tanto el hidróxido de aluminio como las sales cálcicas pueden favorecer la aparición de formas de osteodistrofia renal de bajo remodelado de las que se conocen dos formas histológicas, la osteomalacia y la EOA⁶. En la osteomalacia existe un defecto importante de mineralización sin alteración en la formación de matriz ósea, en consecuencia se acumula osteoide no mineralizado. En la EOA existe una mínima o nula formación de matriz ósea con pocos o ningún osteoblasto y la mineralización está disminuida en similar magnitud a la disminución de matriz ósea debido a que no hay osteoide para poder ser mineralizado⁶⁻⁷

El uso de hidróxido de aluminio fue responsable del incremento de osteomalacia y de EOA inducidas por aluminio observada en pacientes con insuficiencia renal crónica en los años antes citados. A partir de la generalización del uso de tratamientos de agua adecuados y de la progresiva reducción de la utilización de hidróxido de aluminio como captor de fósforo, las formas de osteodistrofia renal inducidas por aluminio se redujeron de un modo importante. Esto no ha significado que otras formas de osteodistrofia de bajo remodelado hayan seguido una evolución similar. Por el contrario, en las últimas dos décadas la prevalencia de la EOA ha aumentado, siendo en la actualidad el tipo de lesión ósea más frecuente en pacientes con ERC

estadio 3-5. Este incremento se ha debido no al aluminio sino a otros factores, algunos no modificables como son la mayor prevalencia de diabetes y el envejecimiento de la población de diálisis, pero también a otros modificables como son la utilización de captore de fósforo con calcio, análogos de vitamina D a dosis elevadas y líquidos de hemodiálisis con alta concentración de calcio. Todos estos factores favorecen una excesiva supresión de PTH condicionando una baja actividad ósea y una capacidad reducida de incorporación de calcio al hueso, con el consecuente aumento del riesgo de fracturas y de calcificaciones extra esqueléticas hechos que pueden redundar en una mayor morbilidad.

Las complicaciones y limitaciones asociadas al uso de captore de fósforo que contiene aluminio o calcio ha llevado a la búsqueda de nuevos captore que permitan reducir la absorción intestinal de fósforo sin producir los efectos nocivos a nivel óseo y vascular descritos con el uso prolongado de los primeros. Varios estudios han demostrado una menor progresión de las calcificaciones vasculares en pacientes que reciben captore de fósforo no cálcicos, como sevelamer y carbonato de lantano⁸⁻¹¹. El objetivo de esta revisión es aportar información sobre el efecto del uso del carbonato de lantano sobre el remodelado óseo, calcificación vascular y supervivencia.

Carbonato de Lantano y remodelado óseo

El lantano, base fundamental de esta sal, es un elemento que se encuentra en la naturaleza y pertenece al grupo “tierras raras” que forman sales de baja solubilidad y escasa absorción, propiedad que se ha aprovechado para su uso como captor intestinal de fósforo¹². En humanos, la absorción sistémica del lantano es muy baja (0,00089%)¹³ y no difiere significativamente entre pacientes en diálisis y en personas con función renal normal¹⁴. El lantano se elimina casi exclusivamente por vía biliar y sólo menos de un 2% lo hace por vía renal. Estudios experimentales han demostrado que la utilización crónica de carbonato de lantano se puede asociar con presencia de lantano a nivel de canalículos biliares y lisosomas hepáticos y que tras periodos prolongados de uso, el lantano se deposita en concentraciones bajas en el hueso (concentraciones medias de 1,8 µg/g)¹⁴⁻¹⁶. Si bien inicialmente algunos estudios alertaron sobre posibles riesgos de toxicidad hepática debido a su metabolización y eliminación hepática, publicaciones recientes han mostrado un perfil hepático satisfactorio sin signos de toxicidad. Además, otros estudios han demostrado su buen perfil de seguridad a nivel de eritropoyesis, funciones cognitivas y remodelado óseo¹⁷⁻¹⁸.

Dado que el carbonato de lantano se deposita en concentraciones bajas en hueso se ha especulado sobre su posible impacto sobre el remodelado óseo. Estudios diseñados específicamente para esclarecer el perfil de absorción, metabolización y depósito del carbonato

de lantano han demostrado que la absorción y depósito de lantano es limitada, alcanzando una meseta después de 1 año de uso, posteriormente los niveles de lantano en hueso se mantienen dentro del rango antes mencionado¹⁹⁻²¹.

Corroboran este comportamiento los datos publicados por Spasovski y cols²² quienes compararan niveles séricos y óseos de lantano en pacientes en diálisis que recibieron carbonato de lantano durante un año y posteriormente carbonato de calcio dos años con un grupo que únicamente recibió carbonato de calcio durante los tres años. El primer grupo mostró aumento inicial de lantano sérico que se estabilizó en 0,6 ng/mL, acorde con la ya referida baja absorción del lantano en humanos²³⁻²⁴. Al suspender el tratamiento la concentración plasmática de lantano disminuyó rápidamente siendo no obstante detectable en suero hasta dos años después de la administración del mismo, hallazgo explicable por las dos fases del perfil de eliminación hepática del lantano, una inicial rápida y otra prolongada y lenta. Además, al año de tratamiento ningún paciente tratado con carbonato de lantano presentó bajo remodelado en contraste con el grupo de carbonato de calcio donde tres pacientes desarrollaron EOA.

A nivel óseo, tanto en estudios en humanos²² como experimentales²⁵, el carbonato de lantano ha demostrado que no modifica ni el número ni la actividad de los osteoblastos. Además, la concentración de lantano en hueso no se relaciona con defectos en remodelado óseo ni en mineralización^{19-20, 22, 26}. Por el contrario, se ha demostrado un efecto beneficioso del carbonato de lantano sobre el hueso con una tendencia a la normalización de los parámetros histomorfométricos óseos y una mejora del recambio óseo¹⁹⁻²⁰ (figura 1).

Los primeros datos sobre seguridad y un efecto positivo del carbonato de lantano sobre el remodelado óseo fueron publicados por D'Haese y col¹⁹, quienes mostraron en un estudio realizado con biopsias óseas pareadas, que tras un año con carbonato de lantano no se observó disminución del remodelado óseo. Por el contrario, la utilización de carbonato de lantano se asoció con una mejora en el mismo en contraste con el descenso del remodelado observado en los pacientes que recibieron carbonato cálcico (figura 1). Similares resultados a más largo plazo fueron publicados posteriormente por Malluche y col.²⁰, confirmando que el uso prolongado de carbonato de lantano se asocia con mejoría del remodelado óseo, objetivado por un aumento en la frecuencia de activación y en la velocidad de formación ósea. La mayoría de estos cambios positivos se observaron durante el primer año de tratamiento si bien los efectos sobre volumen óseo se observaron después de dos años de uso. Estos datos indican que el tratamiento con carbonato de lantano representa una opción segura y beneficiosa para el manejo de pacientes con EOA⁷.

A nivel bioquímico los cambios secundarios al uso de carbonato de lantano han sido poco relevantes. Si bien en ocasiones se han observado incrementos de fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida tartrato resistente^{20, 27}, estas variaciones no se han detectado si los pacientes recibían análogos de vitamina D²⁸. No se han observado cambios en otros marcadores bioquímicos incluidos los niveles de osteoprotegerina²⁷. A nivel experimental, el cloruro de lantano ha mostrado ser capaz de activar al sensor del calcio y modular la PTH²⁹, no obstante en clínica, las implicaciones de este efecto probablemente sean irrelevantes. De hecho, en pacientes en hemodiálisis, el efecto del carbonato de lantano sobre la PTH es despreciable comparado con el habitual efecto supresor sobre la PTH que ejercen los captores de fósforo que contienen calcio^{19, 22, 28}. Por último y en relación con los niveles de FGF-23 que son estimulados por elevaciones de fósforo y calcitriol³⁰, el carbonato de lantano ha mostrado ser capaz de disminuir los mismos, respuesta que no se observó con la utilización de carbonato cálcico administrado de forma aislada, pero si cuando se asoció con carbonato de lantano³¹.

Carbonato de lantano y calcificación vascular

Muchos estudios han analizado las causas de calcificación vascular acelerada en pacientes ERC, analizando el papel que podrían jugar el fósforo y los captores de fósforo. En general se ha observado, que independientemente del control de fósforo sérico, parece existir una relación directa entre sobrecarga de calcio -secundaria al uso de captores de fósforo cálcicos-, con progresión de la calcificación vascular³²⁻³³ y con rigidez vascular. No obstante, recientemente un estudio en pacientes con ERC 3-4 ha mostrado resultados contradictorios³⁴, dado que la reducción de los niveles de fósforo sérico se ha asociado paradójicamente con incremento en calcificación coronaria y aórtica³⁴.

Si bien la mayor parte de los beneficios atribuidos a la utilización de captores de fósforo siempre se han puesto en relación con el control del fósforo sérico, otra parte del beneficio podría deberse a otros factores tales como la reducción de LDL colesterol¹⁰ y a otros efectos pleiotrópicos que podrían colaborar en la reducción de la progresión de calcificaciones vasculares⁸⁻⁹. La utilización de carbonato de lantano se ha asociado con estos posibles beneficios, como lo demuestra un trabajo reciente en pacientes en hemodiálisis seguidos durante 18 meses mediante TAC, en los que se observó una menor progresión en calcificación aórtica y una tendencia al descenso de calcificación en la arteria femoral superficial en aquellos que recibieron carbonato de lantano comparados con los que recibieron carbonato de calcio pese al similar control en ambos grupos de los niveles de fósforo sérico¹¹.

Otro estudio reciente en hemodiálisis centrado en la evolución de las calcificaciones coronarias y función endotelial demostró que tras 12 meses y similar control de fósforo sérico,

los pacientes que recibieron carbonato de lantano tuvieron una menor progresión de calcificaciones coronarias, comparados con la terapia estándar que incluía tratamiento con captadores cálcicos y/o sevelamer, aunque no se observaron diferencias en la función endotelial.³⁵.

Resultados positivos con carbonato de lantano también se han publicado en experimentación animal, en los que se ha observado una menor progresión de calcificaciones aórticas y un menor grado de aterosclerosis, beneficios atribuidos al descenso de la fosforemia y a la menor producción de colágeno tipo I en la pared arterial³⁶. No solo los estudios realizados en ratas con insuficiencia renal crónica³⁷, sino también los realizados en células de músculo liso vascular han coincidido en observar que el lantano se asocia con disminución de la progresión de calcificación vascular³⁸.

En resumen, tanto a nivel clínico como experimental los estudios con carbonato de lantano sugieren un efecto beneficioso de este captor de fósforo sobre la aparición y/o progresión de calcificación vascular.

Captadores de fósforo y supervivencia

Los niveles elevados de fósforo se han asociado con mayor mortalidad cardiovascular¹ en pacientes con enfermedad renal crónica, no obstante existen todavía pocos datos sobre el posible beneficio del uso de captadores de fósforo. Se ha sugerido que su administración podría aumentar la supervivencia de pacientes en diálisis incluso en pacientes con fósforo sérico normal. Isakova³⁹, en una larga cohorte de pacientes incidentes en hemodiálisis observó que el tratamiento con cualquier tipo de captor de fósforo se asoció de forma independiente con una menor mortalidad en comparación con pacientes que no recibían captadores de fósforo.

Dos ensayos clínicos han comparado el efecto de sevelamer y captadores de fósforo cálcicos en pacientes en hemodiálisis incidentes y prevalentes⁴⁰⁻⁴¹ observando tras uno y dos años de seguimiento, beneficios del sevelamer. Otro estudio reciente en pacientes con ERC 3-5, también ha observado ventajas⁴². Parte del efecto beneficioso se ha asociado a la reducción del colesterol (total y LDL)⁴³, de la hemoglobina glicosilada y de parámetros inflamatorios⁴⁴.

También hay datos en el mismo sentido con carbonato de lantano, que ha mostrado en pacientes en hemodiálisis seguidos durante 2 años⁴⁵, que los mayores de 65 años obtuvieron beneficios en supervivencia. Tanto en este estudio como en otro previo⁴¹ se ha observado un mayor efecto en la población más añosa, posiblemente en relación con una mayor posibilidad de eventos cardiovasculares a esa edad. Datos recientes del estudio COSMOS⁴⁶ también han

mostrado tras 3 años de seguimiento, que la utilización de captores de fósforo, excepto los que contienen aluminio, se asoció con mejor supervivencia.

Dada la importancia del posible impacto positivo del uso de captores de fósforo sobre supervivencia y el hecho que la información disponible se basa en estudios prospectivos pero de asociación, indican que es necesario estimular la realización de estudios clínicos prospectivos aleatorizados y controlados que permitan confirmar estas interesantes ventajas de la utilización de captores de fósforo en la ERC ^{39, 46-47}.

Agradecimientos:

A M^a Luisa Rodríguez González por su colaboración en la preparación de este manuscrito.

A ISCIII, REDinREN, FICYT y FRIAT por su apoyo a la investigación sobre Metabolismo Óseo y Mineral. (FIS:07/0893;08/90136;08/9008;09/00415; 10/00896;11/00667, RD06/0016/1013, FICYT : IB09-033; COF 11-02 ; COF11-05)

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857-67.
3. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
4. Cannata-Andia J, Frazao J, Ferreira A, Hutchison A. Tratamiento de la hiperfosforemia: papel de los captadores de fósforo. In: JB C-A, ed. *Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica: avances en patogenia, diagnóstico y tratamiento*: Wolters Kluwer Health España S.A, Lippincott Williams & Wilkins; 2010:197-208
5. Hutchison AJ. Oral phosphate binders. *Kidney Int* 2009;75:906-14.
6. Rodríguez-García M, Cannata-Andia J. Osteodistrofia renal e intoxicación aluminica. Amiloidosis por $\beta 2$ microglobulina. In: R. Jofré JMLG, J. Luño, R. Pérez García, P. Rodríguez Benítez, ed. *Tratado de Hemodiálisis 2ª edición*: Editorial Médica Jims; 2006:511-31.
7. Spasovski GB. Enfermedad de bajo recambio óseo: diagnóstico y tratamiento. In: Cannata-Andia J, ed. *Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica: avances en patogenia, diagnóstico y tratamiento*: Wolters Kluwer Health España, S. A, Lippincott Williams & Wilkins; 2010:257-63.
8. Braun J, Asmus HG, Holzer H, et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 2004;62:104-15.
9. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815-24.
10. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952-65.
11. Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, Kerr PG. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:290-8.
12. Flatt PR, Berggren PO, Gylfe E, Hellman B. Calcium and pancreatic beta-cell function. IX. Demonstration of lanthanide-induced inhibition of insulin secretion independent of modifications in transmembrane Ca^{2+} fluxes. *Endocrinology* 1980;107:1007-13.
13. Pennick M, Damment S, Gill M. The new non-aluminum, non-calcium phosphate binder, lanthanum carbonate, demonstrates pharmacokinetics favourable for use in a chronic kidney disease population (abstract). *Proceedings, ERA-EDTA XLI Congress* 2004:SP 268.
14. Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, De Broe ME. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:403-9.

15. Fukagawa M. Is lanthanum carbonate safer and more effective than calcium carbonate for hyperphosphatemia in dialysis patients? *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:20-1.
16. Torregrosa J. Carbonato de lantano en la práctica clínica. *Nefrología* 2008;Suppl 5:11-4.
17. 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.
18. 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.
19. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, 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:S73-8.
20. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. Effects of treatment of renal osteodystrophy on bone histology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S157-63.
21. Malluche H, Faugere M, Wang G, Damment S, Webster I. No evidence of osteomalacia in dialysis patients treated with lanthanum carbonate up to 5 years. *J Am Soc Nephrol* 2004;15.
22. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2217-24.
23. Jouhanneau P, Lacour B, Raisbeck G, et al. Gastrointestinal absorption of aluminum in rats using ²⁶Al and accelerator mass spectrometry. *Clin Nephrol* 1993;40:244-8.
24. Priest ND, Talbot RJ, Austin JG, et al. The bioavailability of ²⁶Al-labelled aluminium citrate and aluminium hydroxide in volunteers. *Biometals* 1996;9:221-8.
25. Behets GJ, Dams G, Vercauteren SR, et al. Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2219-28.
26. Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005;64:428-37.
27. Toida T, Fukudome L, Fujimoto S, et al. Comparison of Lanthanum Carbonate with Calcium Carbonate on Biomarkers of Bone turnover in Hemodialysis patients: A cross-over study. *Renal Week 2010 (Abstracts)* 2010:SA-PO2940.
28. Toida T, Fukudome K, Fujimoto S, et al. Effect of lanthanum carbonate vs. calcium carbonate on serum calcium in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol* 2012;78:216-23.
29. Carrillo-Lopez N, Fernandez-Martin JL, Alvarez-Hernandez D, et al. Lanthanum activates calcium-sensing receptor and enhances sensitivity to calcium. *Nephrol Dial Transplant* 2012;25:2930-7.
30. Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2792-6.
31. Shigematsu T, Negi S. Combined therapy with lanthanum carbonate and calcium carbonate for hyperphosphatemia decreases serum FGF-23 level independently of calcium and PTH (COLC Study). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1050-4.

32. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1489-96.
33. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1827-35.
34. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1407-15.
35. Kalil RS, Flanigan M, Stanford W, Haynes WG. Dissociation between progression of coronary artery calcification and endothelial function in hemodialysis patients: a prospective pilot study. *Clin Nephrol* 2012;78:1-9.
36. Nikolov IG, Joki N, Nguyen-Khoa T, et al. Lanthanum carbonate, like sevelamer-HCl, retards the progression of vascular calcification and atherosclerosis in uremic apolipoprotein E-deficient mice. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:505-13.
37. Neven E, Dams G, Postnov A, et al. Adequate phosphate binding with lanthanum carbonate attenuates arterial calcification in chronic renal failure rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1790-9.
38. Ciceri P, Volpi E, Brenna I, et al. The combination of lanthanum chloride and the calcimimetic calindol delays the progression of vascular smooth muscle cells calcification. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;418:770-3.
39. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:388-96.
40. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438-41.
41. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130-7.
42. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487-93.
43. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
44. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:934-42.
45. Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin* 2009;25:3021-8.
46. Cannata-Andia JB. The use of phosphate binding agents is associated with lower mortality: results from the COSMOS study. In: ERA-EDTA Congress; 2012 May 25; París; 2012. p. 60.
47. 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.

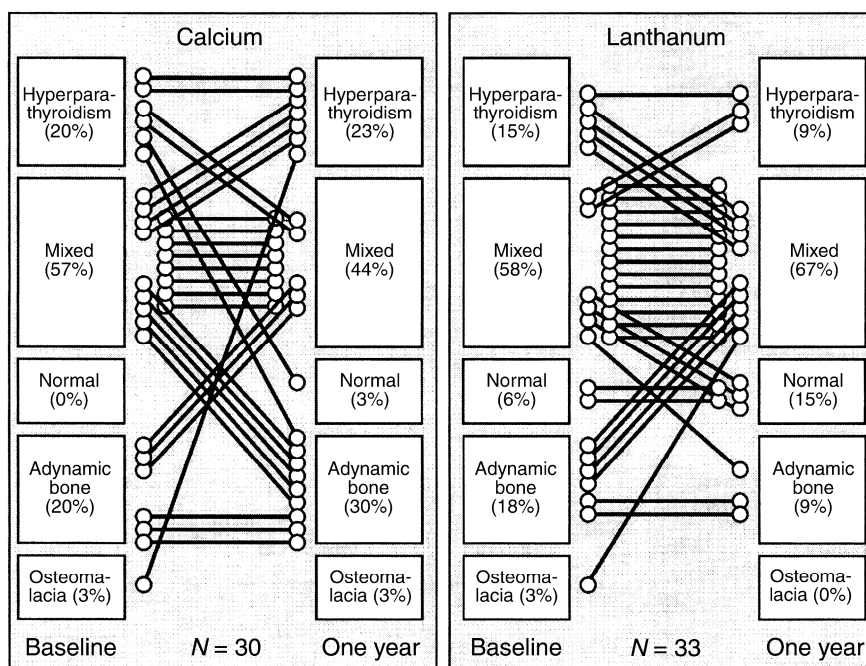


Figura 1: Evolución de la enfermedad ósea tras un año de tratamiento con carbonato de lantano. Reproducido con permiso de D'Haese y col.(ref 19)