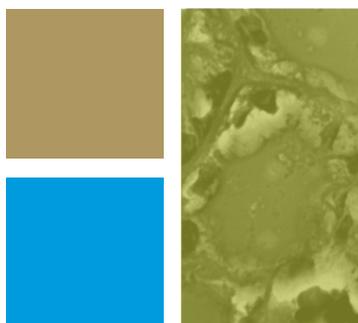
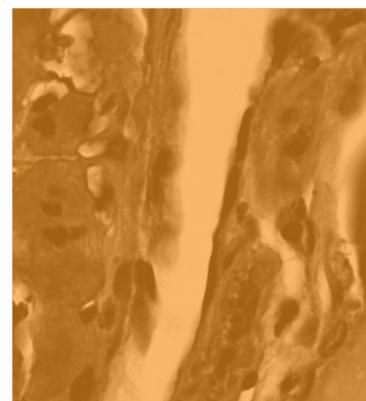
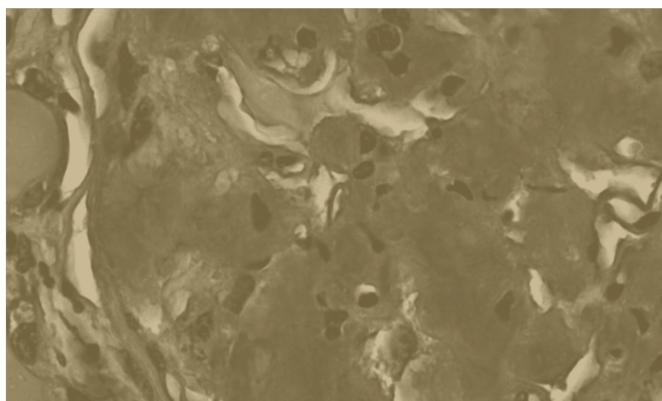
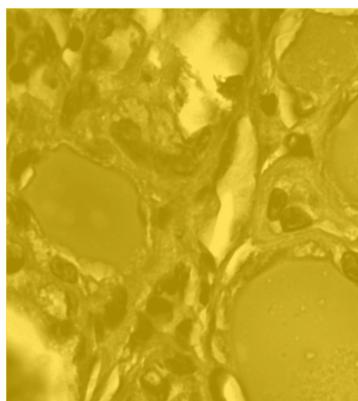
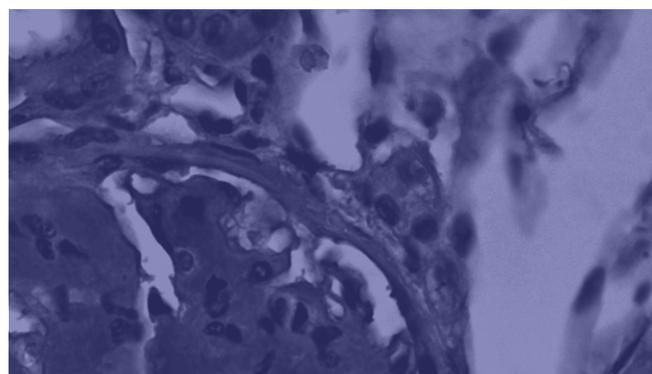
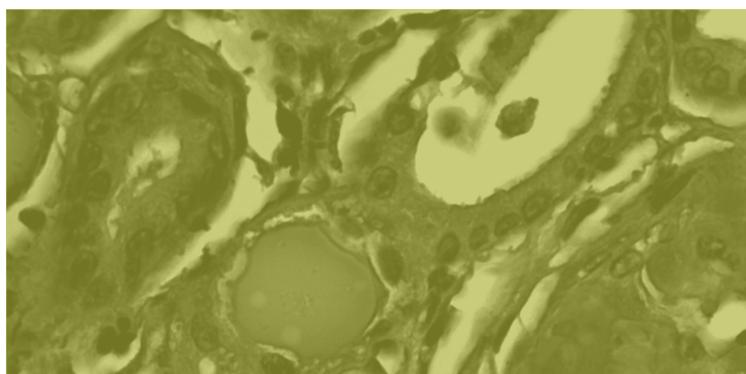


Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA



FÓSFORO, CALCIFICACIÓN CARDIOVASCULAR Y SUPERVIVENCIA

■ Dr. Jordi Bover

Más allá del control del fósforo¹⁻⁷

El principio activo de Renvela[®], el carbonato de sevelámero, **no se absorbe⁸ ni se acumula⁹**, ofreciendo un control del fosfato en sangre eficaz y seguro para pacientes en diferentes fases de la enfermedad renal.¹⁻⁶



Renvela[®], tu aliado de confianza.
carbonato de sevelámero

1. 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(4):1815-24. **2.** DelmezJ, Block G, Robertson J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2007;68(6):386-91. **3.** Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of Phosphate Binders on Serum Inflammatory Profile, Soluble CD14, and Endotoxin Levels in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2272-9. **4.** Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(6):322-42. **5.** 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(6):934-42. **6.** Floege J, Covic A, Ketteler M, et al. 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. **7.** Ficha técnica de RENVELA[®]. Diciembre 2018. **8.** Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, et al. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):517-23. **9.** Frazão JM, Adragão T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clin Pract.* 2012;120 (2):c108-19.



Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA

Monografías coordinadas por:

Dr. Jordi Bover

Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona.

Fósforo, calcificación cardiovascular y supervivencia

Dr. Jordi Bover

Índice

Introducción.....	5
Fósforo y calcificación	5
Guías clínicas, fósforo y calcificación vascular	6
Guías KDIGO 2017 y tratamiento de la hiperfosfatemia	9
Efectos pleiotrópicos de sevelámer	13
Más sobre calcificación vascular	16
Puntos clave	18
Bibliografía.....	19



Fósforo, calcificación cardiovascular y supervivencia

Dr. Jordi Bover

Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona.

Correspondencia:

Dr. Jordi Bover

E-mail: jbover@fundacio-puigvert.es

Resumen

El control del fósforo (P) ha sido uno de los pilares clásicos de la prevención y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral (CKD-MBD, *chronic kidney disease-mineral and bone disorder*) en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Además del importante papel del P en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario y la osteodistrofia renal, su retención (con o sin hiperfosfatemia) es uno de los factores independientes que contribuyen a la desproporcionada morbimortalidad del paciente con ERC.

Aunque los mecanismos moleculares que conducen a la calcificación cardiovascular son múltiples, se sabe que la sobrecarga de P (por mecanismos directos o indirectos) no solo es un inductor de calcificación y envejecimiento acelerado, sino que los tratamientos del complejo CKD-MBD (es decir, los captadores de P con o sin calcio, distintos agentes antiparatiroides, etc.) pueden influir positiva o negativamente sobre su progresión más o menos rápida. No existe aún una evidencia absoluta (1A) de que la restricción de P en la dieta y/o el uso de captadores se asocie indudablemente a una mejoría de la supervivencia.

Sin embargo, las últimas guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) de 2017 sugieren restringir los captadores basados en calcio (aumentando el grado de evidencia a 2B), debido a que los hallazgos de múltiples estudios parecen mostrar un beneficio (o bien una ausencia de daño) con los captadores no cálcicos. La mayor parte de los estudios han sido realizados con sevelámer que, por la evidente mayor experiencia acumulada, se ha convertido en su captador de referencia. En esta monografía, se pretende justificar la relación existente entre P, su tratamiento y las calcificaciones cardiovasculares en el paciente con ERC, revisando no solo las nuevas guías sobre CKD-MBD, sino también los nuevos avances que se han producido en esta área de conocimiento.



Introducción

Aunque desde que se postuló la *trade-off hypothesis*¹, vinculando la sobrecarga de fósforo (P) como factor primario en el origen y desarrollo del hiperparatiroidismo secundario (HPS) en la enfermedad renal crónica (ERC), su control ha sido uno de los pilares fundamentales de la prevención y del tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en estos pacientes^{2,3}. Posteriormente, la retención de P (con o sin hiperfosfatemia) ha sido claramente asociada a la desproporcionada morbilidad y mortalidad del paciente con ERC (especialmente en diálisis), de modo independiente a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, más allá de su importante papel sobre la patogenia del HPS o sus consecuencias directas sobre el hueso (osteodistrofia renal, osteítis fibrosa)^{4,5}. El aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) y/o la disminución de su cofactor Klotho, ya desde estadios precoces de la ERC, han permitido establecer recientemente nuevos vínculos patofisiológicos importantes entre la sobrecarga de P y la mortalidad del paciente renal^{6,7}. Este último aspecto será específicamente tratado en otro número de estas monografías⁸.

La descripción del nuevo complejo CKD-MBD (*chronic kidney disease-mineral and bone disorder*)⁹ representa ahora una **complicación sistémica** de la ERC, que se manifiesta (por definición) por un factor o por la combinación de estos, como: las anormalidades de laboratorio (incluyendo P); las anormalidades óseas (antiguo concepto de osteodistrofia renal); y/o la calcificación cardiovascular y de otros tejidos, extraordinariamente prevalente, precoz y acelerada de los pacientes^{5,9-12}.

Aunque los mecanismos moleculares y las vías de señalización que conducen a la calcificación cardiovascular en el paciente con ERC son múltiples (incluyendo no solo diversos iones y moléculas, sino también microvesículas, calciproteínas, micro-ARN [ácido ribonucleico], etc, revisado en referencia¹³), se sabe desde hace varios años que la sobrecarga de P (ya sea por mecanismos directos, sobre el endotelio y la pared vascular, u otros indirectos)¹⁴, no solo representa un inductor fisiopatológico importante de calcificación indeseada (y envejecimiento), sino que

los tratamientos del complejo CKD-MBD (es decir, los captadores de P con o sin calcio, distintos agentes antiparatiroides, etc.) pueden influir positiva o negativamente sobre su progresión más o menos rápida^{2,3,15}. En esta monografía, se pretende justificar la relación existente entre P, su tratamiento y las calcificaciones cardiovasculares en el paciente con ERC a la luz de las nuevas evidencias que se han visto reflejadas en las recientes guías internacionales¹⁰.

Fósforo y calcificación

El mantenimiento de unos niveles de P normales depende de la absorción intestinal, de su reabsorción y su excreción renal, así como del flujo entre los compartimentos extracelular y esquelético¹⁶. La correcta homeostasis del P es un complejo sistema coordinado entre el hueso, el intestino, el riñón y la glándula paratiroidea, y su disfunción tiene consecuencias clínicas importantes¹⁶. Obviamente, la presencia de ERC es la entidad clínica que causa de modo más frecuente hiperfosfatemia, debido a la disminución de la capacidad de excreción del P ocasionada por el deterioro de la función renal o su práctica ausencia en caso de ERC terminal.

En estudios observacionales, es bien conocida la capacidad de predicción independiente de la hiperfosfatemia con hospitalización de causa cardiovascular, calcificación y rigidez vascular, esclerosis valvular y calcificación valvular aórtica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca de *novo* y muerte súbita, entre otros eventos, pero, sobre todo, su asociación con el aumento de mortalidad cardiovascular y global, descrita tanto en pacientes en diálisis como en pacientes con ERC moderada e incluso en la población general¹⁷⁻²⁴. Algunas de estas asociaciones patológicas con los niveles plasmáticos elevados de P (y FGF-23) se han observado incluso dentro de los niveles de P considerados como “normales” y sin la presencia de ERC^{22,25}. Por todo ello, y aunque también hay que evitar la *hipofosfatemia* (pues el P es necesario para varias funciones fisiológicas importantes), en la actualidad, este está considerado como un “asesino silente” para los pacientes con ERC, por su demostrada toxicidad multifactorial y multiorgánica, fundamentalmente



cardiovascular^{16,26}. Es bien conocida entre los nefrólogos la expresión de que el potasio “mata rápido” y el P “mata lento”.

Aunque la calcificación cardiovascular es un fenómeno tardío en los procesos de **ateromatosis** y **ateroesclerosis**²⁷, numerosas evidencias sugieren que su presencia tiene relevancia clínica e importancia pronóstica¹⁵. Incluso leves elevaciones de P sérico parecen aumentar el riesgo de calcificación vascular y valvular, independientemente de los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y calcitriol¹⁹. La hiperfosfatemia se ha mostrado como un factor de riesgo independiente para la progresión de la calcificación coronaria²⁸ y, por el contrario, diversos estudios experimentales han mostrado cómo la restricción de la ingesta de P o el uso de captadores de P sin calcio, como sevelámer, podría retrasar no solo la progresión de la calcificación vascular, sino también la progresión de lesiones ateroscleróticas a través de diferentes mecanismos. Entre ellos, se describen, como se verá más adelante, la disminución de retención de P, el estrés oxidativo, la inflamación, el remodelado óseo o la expresión de colágeno arterial tipo I^{29,30}. Asimismo, también la restricción experimental de la ingesta de P o el uso de sevelámer se han asociado a la preservación de la función renal, la disminución significativa de la calcificación aórtica e incluso el descenso de la mortalidad en ratas urémicas³¹.

Sin embargo, a pesar del acúmulo de evidencias, tanto a nivel experimental como epidemiológico, que asocian la sobrecarga de P con la enfermedad cardiovascular, no existe a día de hoy una evidencia absoluta (1A) de que la restricción de P en la dieta y/o el uso de captadores se asocie indudablemente a una mejoría de la supervivencia en pacientes con ERC. De hecho, el grado de evidencia con el que las guías KDIGO sugieren limitar la ingesta de P en el tratamiento de la hiperfosfatemia (sola o en combinación con otros tratamientos) en estos pacientes (estadios 3a-5D) es solo 2D, incluso considerando tener en cuenta el origen de la fuente de P (animal, vegetal o, sobre todo, el uso de aditivos [no gradado])^{10,32}.

Esta falta de evidencias absolutas viene condicionada por las potenciales complicaciones derivadas de una posible malnutrición secundaria a las restricciones dietéticas, por el uso de distintos captadores de P (con y sin calcio) y su efecto diferencial sobre la

progresión de la calcificación cardiovascular, por los sesgos condicionados ante los distintos efectos pleiotrópicos de los captadores de P más allá del control de sus niveles plasmáticos, por la existencia de variables no valoradas (*residual confounding*) que actúan como factores de confusión¹⁴ (por ejemplo, los niveles de magnesio³³), el deterioro funcional³⁴, la función renal residual, el momento de la recolección de la muestra o la mencionada malnutrición³⁵, así como por la dificultad inherente a los estudios realizados en la población de diálisis.

Además es importante destacar que, aparte de la existencia de dos tipos de calcificaciones, frecuentemente coexistentes en el paciente renal, y que se describen en función del lugar de depósito mineral (**intimal** y/o **medial**, asociadas respectivamente a ateromatosis y aterosclerosis) (Figura 1), a menudo indistinguibles por técnicas de imagen, la calcificación cardiovascular *no* es un fenómeno puramente **pasivo** de depósito de calcio y P en los vasos y válvulas, sino que también se producen fenómenos **activos** y potencialmente regulables de transformación-transdiferenciación de células de la musculatura lisa vascular (CMLV, fenotipo **contráctil**, expresando α -actina y SM22 α [*Smooth Muscle 22 α*]) a células similares a osteoblastos (“osificación” vascular, fenotipo **secretor**)³⁶ (Figuras 1 y 2). En la adventicia de la pared vascular, también existen células mesenquimales (Gli1) que pueden migrar a la capa media y diferenciarse a osteoblastos³⁷.

Por otra parte, además de los múltiples **inductores** de calcificación vascular, existen diversos **inhibidores** fisiológicos en el plasma y en los tejidos. Del desequilibrio entre ambos (inductores/inhibidores) dependerá en gran parte la aparición y/o la progresión más o menos acelerada de la calcificación vascular (Figura 2)^{36,38,39}.

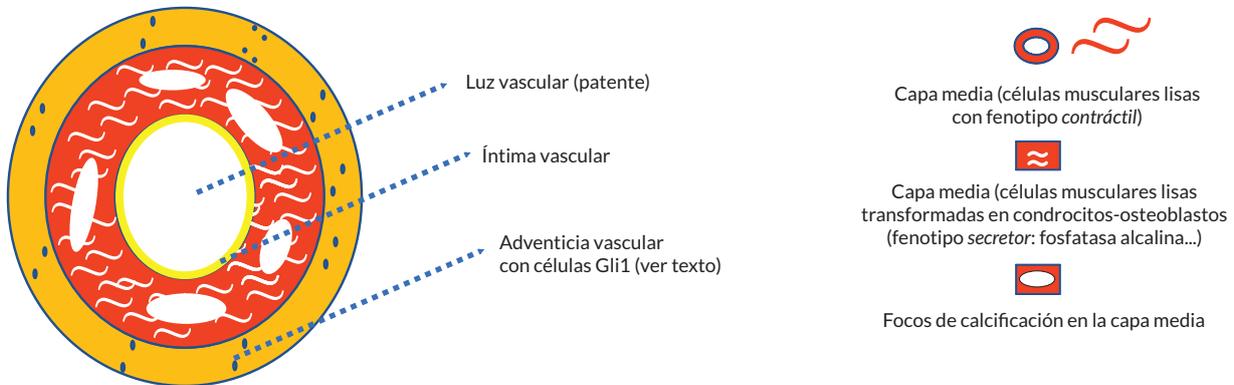
Guías clínicas, fósforo y calcificación vascular

Las guías KDIGO sobre CKD-MBD (tanto las publicadas en el año 2009 como las recientes del año 2017) representan el esfuerzo académico más importante que se ha realizado en esta área hasta

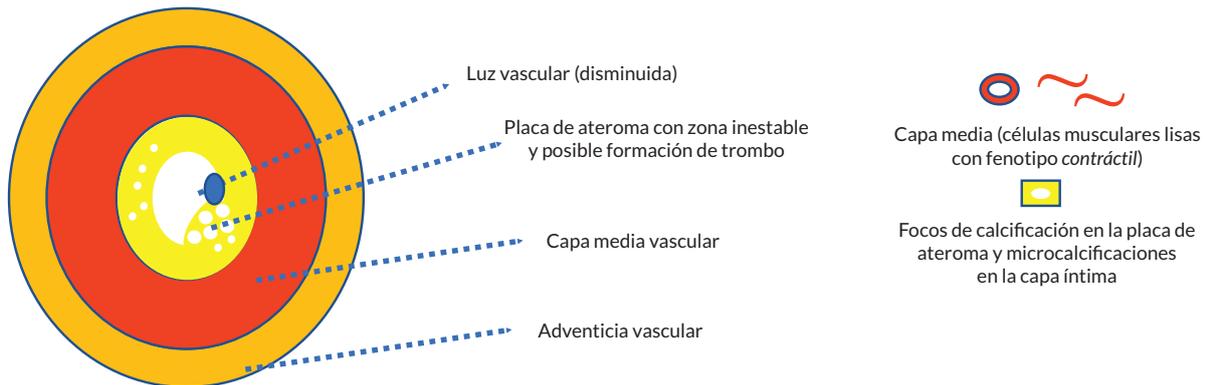


Figura 1.

1A **Figura 1A. Calcificación en la capa media (arteriosclerosis, calcificación o esclerosis de Mönckeberg).** Condiciona la rigidez vascular, la disminución de la amortiguación de la onda del pulso, aumento de la velocidad de la onda del pulso y el aumento de la presión de pulso (aumento de la presión sistólica y disminución de la presión diastólica), con el consecuente daño orgánico. El aumento de la presión sistólica condiciona, entre otros, un aumento de la postcarga cardíaca (hipertrofia ventricular izquierda) y el aumento de la presión diastólica disminuye la perfusión coronaria. Es la forma de calcificación más frecuente asociada al envejecimiento (edad avanzada), diabetes e insuficiencia renal.



1B **Figura 1B. Calcificación en la capa íntima (ateromatosis).** La ateromatosis (placa de ateroma) condiciona la oclusión de la luz vascular e isquemia, accidentes vasculares por aumento de fragilidad de la placa de ateroma, vulnerabilidad por estrés mecánico, ruptura y trombosis. En la zona de la placa de ateroma, se pueden encontrar, además de los clásicos macrófagos y células espumosas, lípidos extracelulares, cristales de colesterol, células musculares lisas migradas, colágeno, centros necróticos y/o zonas de hemorragia.



1C **Figura 1C. Calcificación arterial en la capa íntima y la capa media en la enfermedad renal crónica.** Combina arteriosclerosis y ateromatosis (aceleradas).

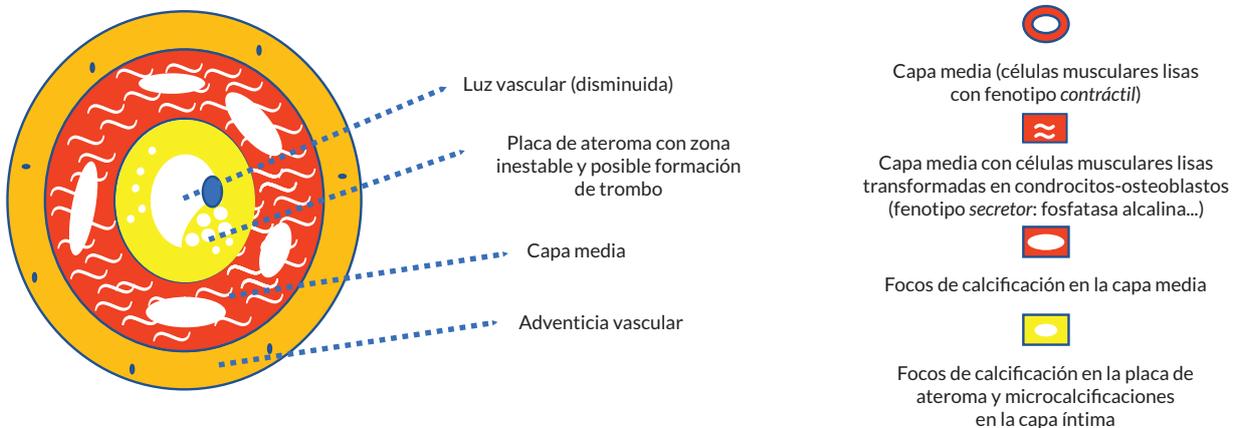
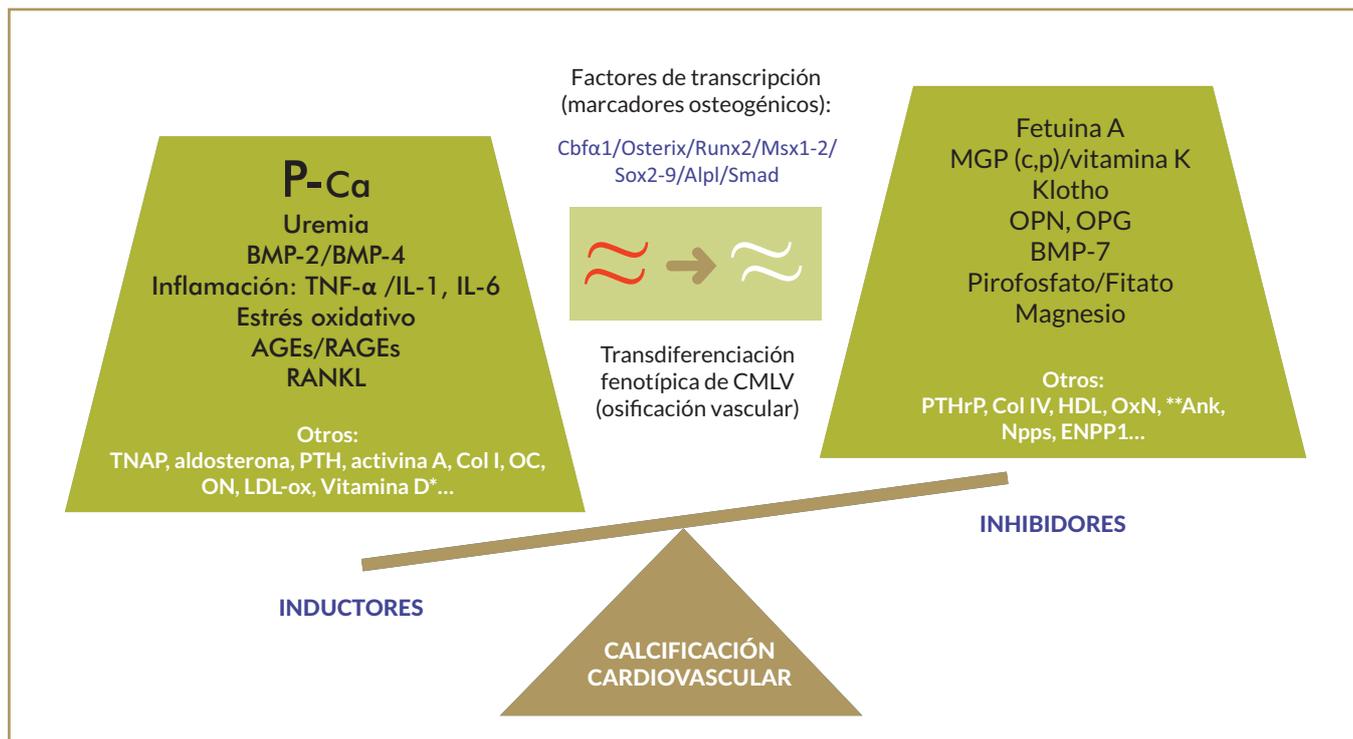


Figura 2. Calcificación cardiovascular activa y pasiva.



El grado de calcificación y progresión de la calcificación vascular dependerá del equilibrio entre factores inductores e inhibidores (plasmáticos y/o tisulares). La transformación de células musculares lisas vasculares ([CMLV] contráctiles, α -actina+, SM-22+) a células similares a condrocitos/osteoblastos (secretoras de enzimas procalcificantes como fosfatasa alcalina, etc.) se produce por activación de factores de transcripción como los señalados.

*Vitamina D a dosis altas; **Proteínas derivadas de los genes *Ank*, *Npps*, *ENPP1*; AGE: productos finales de glicación avanzada; Ca: calcio; CMLV: células de la musculatura lisa vascular; Col IV: colágeno tipo IV; BMP: proteína morfogenética ósea; IL: interleucina; LDL: lipoproteína de baja densidad; LDL-ox: colesterol LDL oxidado; MGP (c,p): proteína glicoproteína de matriz (matrix gla protein) carboxilada y fosforilada; OC: osteocalcina; ON: osteonectina; OP: osteopontina; OPG: osteoprotegerina; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; RAGE: receptores de AGE; RANKL: receptor activador para el factor nuclear κ B; TNAP: fosfatasa alcalina no específica de tejido; TNF: factor de necrosis tumoral; PTHrP: hormona paratiroidea; PTHrP: péptido relacionado con la PTH; HDL: lipoproteínas de alta densidad; OxN: óxido nítrico.

la fecha^{10,40}. Tienen carácter mundial y sus **recomendaciones** (evidencia 1 = apropiada para todos o casi todos los pacientes) y **sugerencias** (evidencia 2 = apropiada para la mayoría, pero no todos los pacientes) son evaluadas según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*)⁴¹ según la calidad de los estudios que soportan dicha evidencia (A = evidencia de alta calidad, B = evidencia de moderada calidad, C = evidencia de baja calidad y D = evidencia de muy baja calidad).

Por la propia recomendación de las guías internacionales KDIGO, muchos países, incluido España, las adaptan a las peculiaridades inherentes a cada país y, por ello, la Sociedad Española de Nefrología publicó en el año 2011 la adaptación de las guías KDIGO 2009 en la revista *Nefrología* tras su revisión por

expertos nacionales⁴². Tras la aparición de las nuevas guías KDIGO 2017, se espera su nueva adaptación a España en este mismo año 2020.

En cualquier caso, resulta decepcionante apreciar que el nivel de evidencia presente en las guías es, en general, de baja calidad. La mayoría de las afirmaciones son catalogadas como sugerencias (evidencia 2) y son frecuentes también las opiniones de expertos (evidencias no gradadas). Sin embargo, este hecho no es único de las guías KDIGO sobre CKD-MBD, sino que también es común en otras áreas de nefrología, como pueden ser la patología glomerular o incluso el trasplante renal⁴³, debido fundamentalmente a la enorme dificultad y la consiguiente escasez de estudios prospectivos aleatorizados en el paciente renal (especialmente en programa de diálisis). Sin embargo,



los nefrólogos se ven ciertamente “obligados” a tomar decisiones respaldados, en vez de evidencias 1A frecuentes en otras especialidades (por ejemplo, cardiología), con simplemente la “mejor de las evidencias disponibles” en cada momento⁴³. En este sentido, las guías españolas son más proactivas que las guías KDIGO, para evitar el llamado “**nihilismo terapéutico**”, a veces justificado por desconocimiento, incredulidad, pero también por incomodidad o condicionado por motivos económicos.

En relación a la calcificación vascular, las guías españolas del año 2011⁴², a diferencia de las KDIGO, no solo sugerían el uso de radiografías laterales de abdomen (índice de Kauppila) para detectar la presencia o la ausencia de calcificaciones vasculares, o la posibilidad de usar ecocardiogramas para detectar la presencia de calcificaciones valvulares^{40,42} (evidencia 2C), sino que ampliaban este espectro a la práctica de radiografías de pelvis y manos (índice de Adragao), radiografías de tórax, la toma de la presión del pulso, el índice tobillo-brazo, etc. En este caso, en concordancia con las KDIGO, los pacientes con calcificación vascular o valvular deberían ser considerados en el rango más elevado de riesgo cardiovascular (evidencia 2A). Asimismo, se consideraba que sería razonable usar esta información para orientar el manejo del complejo CKD-MBD (por ejemplo, la elección de captadores del fósforo con o sin calcio, distintos agentes antiparatiroideos, etc.).

Las guías KDIGO 2017 (y probablemente las españolas de 2020 tampoco lo harán) no modificaron estas sugerencias y se mantienen aún vigentes. Por otra parte, es importante destacar que las guías españolas de 2011 sí eran más explícitas en sus afirmaciones sobre el control ideal del P plasmático, al recomendar disminuir este a valores normales (tolerancia hasta P inferior a 5 mg/dL en pacientes en diálisis)⁴⁴, siempre que para ello se usaran medidas “razonables”. Incluso los algoritmos orientativos que se usaron en ellas eran claramente “fosfocéntricos”⁴².

Guías KDIGO 2017 y tratamiento de la hiperfosfatemia

Desde la publicación del estudio paradigmático *Treat To Goal* en el año 2002⁴⁵ y que demostró que

sevelámer, comparado con captadores de P basados en calcio, producía no solo menos hipercalcemia y menos niveles inadecuadamente bajos de PTH, sino también **menor progresión** de la calcificación coronaria y aórtica en pacientes en hemodiálisis⁴⁵ (Figura 3), diversos estudios han confirmado esta observación inicial, por lo que hasta ahora se ha mantenido dicha sugerencia en las guías⁴⁶.

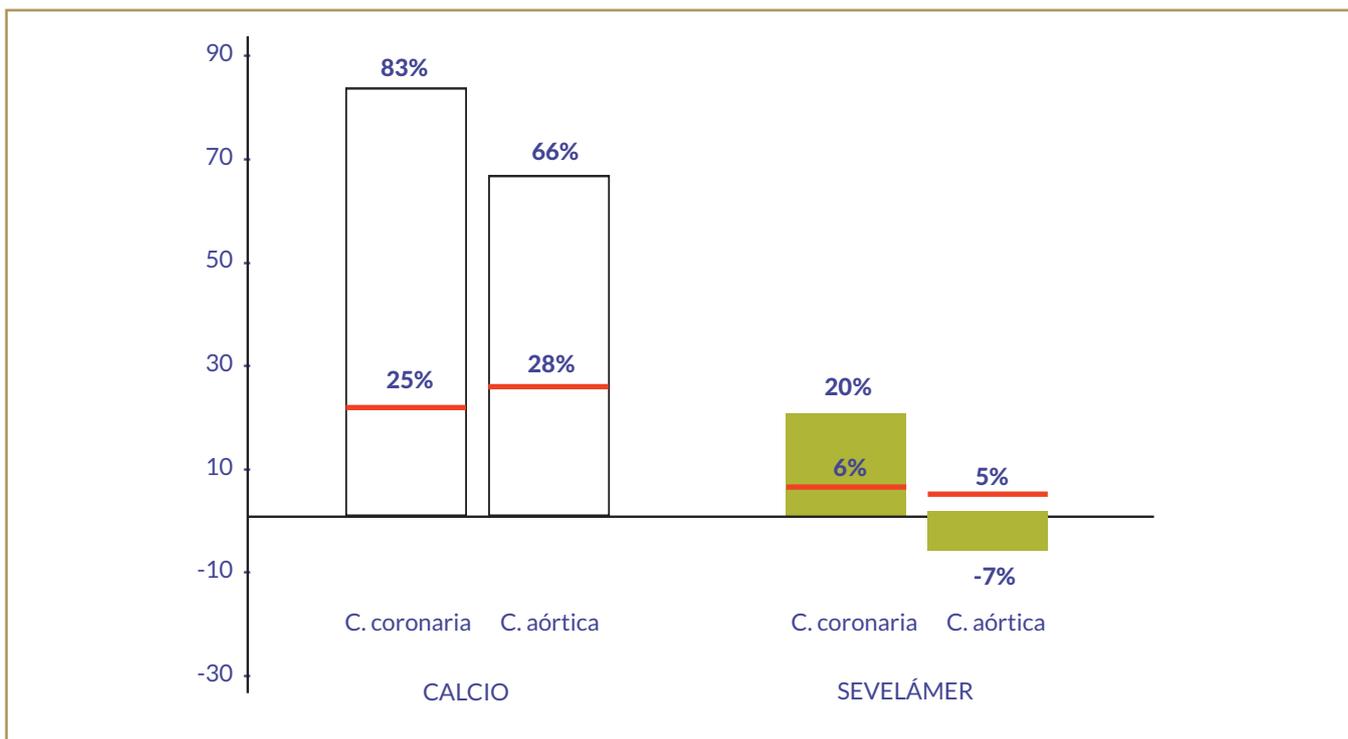
Por otra parte, aunque el estudio DCOR (*Dialysis Clinical Outcomes Revisited*)⁴⁷, en el que se aleatorizaron inicialmente 2.103 pacientes (y 1.068 completaron el estudio), no demostró una disminución de la mortalidad global entre los pacientes tratados con sevelámer respecto a los tratados con captadores basados en calcio, sí se observó una disminución nominalmente significativa de la mortalidad global en pacientes mayores de 65 años (análisis *preespecificado*, que supuso el 44% de la población estudiada, con un cociente de riesgo = 0,77 y un intervalo de confianza al 95%: 0,61-0,96). Obviamente, el análisis de los pacientes mayores de 65 años tiene un mayor poder estadístico, porque este grupo de pacientes presentó un mayor número de eventos. Esta falta de poder estadístico en el análisis por intención de tratar (ITT), nominalmente subsanado por subanálisis preespecificados, es común en otros estudios de pacientes en diálisis⁴⁸.

Estos resultados han sido ampliamente debatidos⁴⁹, entre otros motivos, también porque no permitían la distinción entre el efecto directo favorable de sevelámer (por su capacidad de disminuir el P plasmático o por sus efectos pleiotrópicos beneficiosos, que se verán más adelante), un efecto de clase respecto a otros captadores no cálcicos⁵⁰⁻⁵² o, simplemente, por la ausencia de uso de captadores basados en calcio (al menos a altas dosis).

Sin embargo, las guías clínicas han pasado de sugerir el uso de captadores no cálcicos (a) en pacientes con calcificación vascular *grave* (NKF-KDOQI 2003, National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative 2003)⁵³, a (b) las guías KDIGO 2009⁴⁰ sugerían restringir los captadores basados en calcio en pacientes con ERC en estadios 3a-5D en presencia de calcificación arterial (desaparece la palabra *grave*) y/o enfermedad ósea adinámica y/o



Figura 3. Comparación de la progresión porcentual de la calcificación (C.) coronaria y aórtica (tomografía por emisión de electrones).



Se compara el valor basal a la semana 52 (línea roja) y a los 21 meses (barras) en pacientes en hemodiálisis (superficie de calcificación = Agatston >30) tratados con carbonato de calcio (columnas blancas) y sevelámer (clorhidrato) (columnas verdes). A las 52 semanas: calcificación coronaria del 25% frente al 6% ($p=0,02$); calcificación aórtica del 28% frente al 5% ($p=0,02$). A los 21 meses: calcificación coronaria del 83% frente al 20% ($p=0,03$); calcificación aórtica del 66% frente a -7% ($p=0,01$). Resultados en cambio porcentual (mediana). Adaptado de las referencias^{45,94}.

niveles de PTH persistentemente bajos (evidencia 2C), a (c) las últimas KDIGO 2017 sugieren restringir los captadores basados en calcio en pacientes *adultos* con ERC en estadios 3a-5D (aumentando el grado de evidencia a 2B). Por supuesto, se recomienda no administrarlos en pacientes con hipercalcemia persistente o recurrente. Estas sugerencias no son completamente aplicables a *niños*, pues podrían ser particularmente vulnerables a la restricción de calcio, considerando las necesidades de un esqueleto en crecimiento¹⁰.

Este aumento del grado de evidencia en adultos se basó en dos estudios^{54,55} en pacientes con ERC en estadios 3-4 y que sugerían la posibilidad de un daño potencial por la exposición a calcio en sus cohortes al mostrar balances positivos. Otro estudio mucho mayor en una cohorte similar⁵⁶ y dos estudios adicionales en pacientes con ERC e hiperfosfatemia

añadieron información sobre eventos clínicos “duros” cuando compararon prospectivamente el uso de captadores sin calcio, fundamentalmente sevelámer, con captadores basados en calcio, tanto en pacientes antes del inicio de diálisis como en programa de diálisis^{57,58}.

De este modo, Di Iorio *et al.*^{57,58} mostraron una mejoría de la supervivencia en un periodo de tres años en pacientes tratados con sevelámer frente a captadores basados en calcio (con solo un riesgo moderado de sesgo según el grupo de trabajo de las KDIGO)^{57,58}. Estos resultados **favorables** para el uso de captadores sin calcio, o **desfavorables** a los captadores basados en calcio, eran también sustentados por algunas revisiones sistemáticas referidas en las KDIGO 2017⁵⁹⁻⁶².

En general, los hallazgos de todos esos estudios parecían mostrar un beneficio o bien una ausencia de daño con los captadores no cálcicos (fundamental-



mente sevelámer, por la evidente mayor experiencia acumulada) respecto a los captadores basados en calcio para tratar pacientes con hiperfosfatemia.

Sin embargo, el grupo de trabajo de las KDIGO consideró que ninguno de los estudios proporcionaba información suficiente sobre la exposición total al calcio, ni sobre la seguridad de dosis moderadas de captadores basados en calcio en terapias de combinación, por lo que se decidió usar la palabra “restringir” en vez de “evitar”¹⁰.

Finalmente, dado que las guías KDIGO tienen un destino global y sevelámer, o los captadores sin calcio en general, no están disponibles o son económicamente inabordables en distintas partes del mundo, la palabra “evitar” podría erróneamente indicar que la ausencia de tratamiento de la hiperfosfatemia sería preferible¹⁰. Existen otras revisiones sistemáticas y metanálisis con conclusiones dispares (previas y posteriores a estas guías) (Tabla 1), así como nuevas referencias a favor o en contra de la ventaja de se-

Tabla 1. Metanálisis y revisiones sistemáticas.

Autores	Título	Referencia	Conclusiones
Tonelli M, et al. ⁶³	Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients.	<i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2007;22:28-66.	No hubo evidencia de que sevelámer redujera la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, la frecuencia de enfermedad ósea sintomática o que mejore la calidad de vida.
Jamal SA, et al. ⁶⁴	The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis.	<i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2009;24:3168-74.	A pesar de las tendencias observadas, no encontraron una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad cardiovascular y la calcificación coronaria en pacientes que recibieron captadores del P basados en calcio comparado con captadores no cálcicos. Sin embargo, los datos eran limitados por el pequeño número de estudios y los intervalos de confianza no permitían excluir la posibilidad de efectos beneficiosos potencialmente importantes.
Navaneethan SD, et al. ⁶⁵	Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials.	<i>Am J Kidney Dis.</i> 2009;54:619-37.	Los datos fueron insuficientes para establecer una superioridad comparativa de los captadores no cálcicos sobre los captadores basados en calcio en relación a la mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares.
Zhang Q, et al. ⁶⁶	Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients.	<i>Nephron Clin Pract.</i> 2010;115:c259-67.	El tratamiento con sevelámer no modificó la calcificación cardiovascular, pero se observó una tendencia a disminuir los niveles de proteína C-reactiva y los niveles más elevados de fosfatasa alcalina y PTH entre los pacientes tratados con sevelámer.
Navaneethan SD, et al. ⁶⁷	Phosphate binders for preventing and treating bone disease in CKD patients.	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2011:CD006023.	Los datos fueron insuficientes para establecer una superioridad comparativa de los nuevos captadores no cálcicos respecto a los captadores basados en calcio en relación a la mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares en pacientes con ERC.
Jamal SA, et al. ⁵⁹	Effect of calcium-based vs non-calcium based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis.	<i>Lancet.</i> 2013;382:1268-77.	Los captadores de P no cálcicos se asociaron a una disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas comparados con los captadores basados en calcio en pacientes con ERC.

(continúa)



Autores	Título	Referencia	Conclusiones
Palmer SC, <i>et al.</i> ⁶⁰	Phosphate-binding agents in adults with CKD: a network meta-analysis of randomized trials.	<i>Am J Kidney Dis.</i> 2016;68:691-702.	No hubo evidencia de que el tratamiento con captadores de P redujera la mortalidad comparados con placebo en adultos con ERC. No fue claro si el aumento de mortalidad con calcio frente a sevelámer refleja un daño neto asociado al calcio, un beneficio neto con sevelámer, ambos, o ninguno de ellos.
Wang C, <i>et al.</i> ⁶⁸	New conclusions regarding comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders in coronary-artery calcification for dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.	<i>PLoS One.</i> 2015;10:e0133938.	Se sugiere que sevelámer aportaría beneficios a los pacientes en diálisis en relación a la calcificación coronaria y aórtica.
Patel L, <i>et al.</i> ⁶¹	Sevelamer vs calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials.	<i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2016;11:232-44.	Los pacientes con ERC en estadios 3-5D que usaban sevelámer mostraron una menor mortalidad por todas las causas que los que usaban captadores basados en calcio. La falta de estudios controlados con placebo cuestionaría los beneficios de los captadores de P en pacientes con ERC en estadios 3-5, no en diálisis.
Sekercioglu N, <i>et al.</i> ⁶²	Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with Chronic Kidney Disease: a systematic review and network meta-analysis.	<i>PLoS One.</i> 2016;11:e0156891.	El uso de calcio produjo una mayor mortalidad que sevelámer, en particular, y los captadores no basados en calcio en general (evidencia de moderada calidad). "Nuestros resultados cuestionan si la administración de calcio como intervención para el CKD-MBD sigue siendo ética".
Habbous S, <i>et al.</i> ⁶⁹	The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum vs calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis	<i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2017;32:111-25.	Sevelámer se asoció a una reducción no significativa de la mortalidad y a unas tasas de hospitalización significativamente menores en comparación con los captadores basados en calcio. Lantano y los captadores basados en hierro no mostraron superioridad en ningún evento clínicamente relevante. "Los estudios futuros que no midan eventos clínicamente relevantes (el motivo primario por el que se usan los captadores del P) serían un desperdicio".
Bravo-Soto GA y Madrid T ⁷⁰	Sevelamer versus calcium-based phosphate binders for chronic kidney disease.	<i>Medwave.</i> 2017;7:e6942	Menor mortalidad con sevelámer (RR: 0,60; IC: 95%, 0,37-0,99) pero la certeza de la evidencia es valorada como muy baja.
Ruospo M, <i>et al.</i> ⁷¹	Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD).	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2018;8:CD006023.	En adultos con ERC 5D en diálisis, sevelámer podría disminuir la mortalidad (todas las causas) comparado con captadores basados en calcio. Ningún captador demostró beneficios en mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, fracturas o calcificación coronaria.

Dentro de la diversidad de resultados, se aprecia el efecto del paso del tiempo (la acumulación de experiencia en las conclusiones). Entre dichos hallazgos, se incluye también el menor riesgo de hipercalcemia y la disminución del producto de calcio x P con sevelámer (y en general, captadores de P sin calcio). La última revisión Cochrane⁷¹ es consistente con las afirmaciones de otros metanálisis y las revisiones sistemáticas que han asociado sevelámer a una menor mortalidad global. Este riesgo relativo de mortalidad (por todas las causas) con sevelámer, comparado con captadores de P basados en calcio, han variado desde 0,54 a 0,78, pero la certeza de la evidencia se considera aún muy baja por el riesgo de sesgos e inconsistencia entre los estudios⁷⁰.

CKD: alteraciones del metabolismo óseo y mineral (*mineral and bone disorder*); ERC: enfermedad renal crónica (*chronic kidney disease*); IC: índice de confianza; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; RR: riesgo relativo.



velámer o captosres sin calcio respecto a los basados en calcio.

Es interesante destacar que datos recientemente publicados de *las fases III y IV (2005-2011) del estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)*⁷², mostraron, además de observar también que sevelámer atenuaba la progresión de la calcificación arterial y que podría reducir el riesgo de mortalidad, que el uso de hidrocloreto o carbonato de sevelámer, sobreañadido o como alternativa al tratamiento en pacientes en diálisis ya tratados con captosres basados en calcio, también se asociaba a un descenso del 14% de la mortalidad (cociente de riesgo de 0,86; intervalo de confianza del 95%: 0,76-0,97) comparado con pacientes que no recibieron sevelámer.

En cualquier caso, las guías KDIGO ahora “sugieren” reducir los niveles de P plasmático “hacia la normalidad” en todos los pacientes con ERC (estadios 3a-5D) y enfatizan que el tratamiento “preventivo” (por ejemplo, normofosfatemia con niveles séricos elevados de FGF-23) no es aún recomendable con los datos actuales⁵⁶. Además sugieren que los tratamientos destinados a la disminución del P plasmático (dieta, diálisis, captosres) deberían basarse en la presencia de un P plasmático progresiva o persistentemente elevado¹⁰. Las próximas guías españolas probablemente seguirán siendo más taxativas en cuanto a la sugerencia de intentar normalizar los niveles de P, siempre y cuando se usen medidas “razonables” (por ejemplo, no administrar 12 unidades de captosres al día), evitando la ambigüedad que pueda suponer la expresión “hacia la normalidad” de las KDIGO (disminuir el P de 8 mg/dL a 7 mg/dL es llevarlo “hacia la normalidad”, y parece claro que no sería de ningún modo un logro ni suficiente ni eficiente).

Efectos pleiotrópicos de sevelámer

Es bien conocido que, entre las potenciales causas a través de las cuales sevelámer podría disminuir la progresión de las calcificaciones cardiovasculares y/o la mortalidad, podría ser no solo por sus efectos sobre el P plasmático y el descenso del producto calcio (Ca) x P, sino también por el potencial beneficio de sus múl-

tiples efectos pleiotrópicos (Tabla 2). Son de destacar sus propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias y antilipídicas (revisado en las referencias⁷³⁻⁷⁵).

De hecho, un subanálisis *post-hoc* del estudio RIND (*Renagel in New Dialysis*)⁸³, que inicialmente demostró que el uso de captosres basados en calcio se asociaba a una progresión más rápida de la calcificación coronaria que con sevelámer en pacientes incidentes en hemodiálisis, describió que también la expansión del tejido adiposo epicárdico parecía menor con sevelámer que con captosres basados en calcio tras un período de seguimiento de 18 meses⁸¹. En un estudio previo, el tejido adiposo epicárdico fue un factor independiente de mortalidad en estos pacientes¹⁰⁴, al igual que ya se había asociado previamente en la población general con un aumento de riesgo de aterosclerosis coronaria subclínica, isquemia miocárdica y eventos cardíacos.

En relación a la dislipemia, es interesante mencionar su creciente importancia en las recientes guías de la *European Society of Cardiology* junto con la *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) del año 2019¹⁰⁵. Según estas, los pacientes con ERC en estadios 4-5D (filtrado glomerular estimado inferior a 30 mL/min/1,73 m² (e independientemente de otros factores de riesgo o SCORE [*systematic coronary risk evaluation*] cardiovascular) se encuentran en la categoría de riesgo cardiovascular **muy elevado**.

Los pacientes con ERC en estadio 3a-3b (filtrado glomerular estimado entre 30-59 mL/min/1,73 m²) se encuentran en la categoría de riesgo cardiovascular **elevado**. Anteriormente¹⁰⁶, los pacientes con ERC en estadio 3a-3b con albuminuria superior a 300 mg/g (más de 30 mg/mmol) ya se consideraban con un riesgo cardiovascular **muy elevado**.

En la actualidad, si los pacientes tienen un riesgo cardiovascular “solo” **elevado**, las guías de la ESC/EAS¹⁰⁵ ya recomiendan una reducción del colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) de más del 50% del valor basal (si no toma tratamiento) y un objetivo terapéutico inferior a 70 mg/dL (1,8 mmol/L); y en el caso de pacientes con riesgo cardiovascular **muy elevado**, recomiendan una reducción del colesterol LDL de más del 50% del valor basal (si no toma tratamiento) y un objetivo terapéutico inferior a 55 mg/dL (1,4 mmol/L) en **prevención primaria** o **secundaria** (evidencias 1C y 1A, respectivamente), entre otras circunstancias. Aunque estos objetivos te-



Tabla 2. Efectos pleiotrópicos de sevelámer.

Efectos	Descripción	Referencias
Mejoría del perfil lipídico	<p>Descenso del colesterol total y LDL.</p> <p>Descenso del colesterol no-HDL.</p> <p>Ocasionalmente, se describe un aumento de HDL y descenso de triglicéridos.</p> <p>Descenso de la apolipoproteína B.</p> <p>Prevención de la progresión de aterosclerosis, incluida la expresión de colágeno arterial tipo I (experimentales).</p> <p>Disminución de la progresión del tejido adiposo epicárdico.</p>	<p>Chertow GM, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 1999;14:2907-14⁷⁶.</p> <p>Castro R, et al. <i>Nefrología</i>. 2002;22:448-55⁷⁷.</p> <p>Ferramosca E, et al. <i>Am Heart J</i>. 2005;149:820-5⁷⁸.</p> <p>Yamada K, et al. <i>Ren Fail</i>. 2005;27:361-5⁷⁹.</p> <p>Evenepoel P, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2009;24:278-85⁸⁰.</p> <p>Phan O, et al. <i>Circulation</i>. 2005;112:2875-82²⁹.</p> <p>Nikolov, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2012;27:505-13³⁰.</p> <p>Ko SM, et al. <i>J Nephrol</i>. 2016;29:683-90⁸¹.</p>
Niveles de ácido úrico	Disminución de niveles plasmáticos.	<p>Castro R, et al. <i>Nefrología</i>. 2002;22:448-55⁷⁷.</p> <p>Evenepoel P, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2009;24:278-85⁸⁰.</p> <p>Ohno I, et al. <i>Intern Med</i>. 2009;48:415-20⁸².</p>
Calcificación vascular	<p>Atenuación de la progresión de la calcificación coronaria y aórtica.</p> <p>Aumento de la fetuina-A (inhibidor de la calcificación vascular).</p>	<p>Chertow GM, et al. <i>Kidney Int</i>. 2002;62:245-52⁴⁵.</p> <p>Block GA, et al. <i>Kidney Int</i>. 2005;68:1815-24⁸³.</p> <p>Russo D, et al. <i>Kidney Int</i>. 2007;72:1255-61⁸⁴.</p> <p>Takei T, et al. <i>Nephron Clin Pract</i>. 2008;108:c278-83⁸⁵.</p> <p>Shantouf R, et al. <i>Clin Nephrol</i>. 2010;74:12-8⁸⁶.</p> <p>Kakuta T, et al. <i>Am J Kidney Dis</i>. 2011;57:422-31⁸⁷.</p> <p>Caglar K, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i>. 2008;3:61-8⁸⁸.</p>
Calcificación valvular	Atenuación de la progresión o incluso regresión de la calcificación valvular.	Raggi P, et al. <i>J Heart Valve Dis</i> . 2004;13:134-41 ⁸⁹ .
Función endotelial	Mejoría de la función endotelial.	<p>Caglar K, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i>. 2008;3:61-8⁸⁸.</p> <p>Yilmaz MI, et al. <i>Am J Kidney Dis</i>. 2012;59:177-85⁹⁰.</p>
Osteodistrofia renal	<p>Prevención de calcificación ectópica en tejidos blandos (experimental).</p> <p>Mejoría histomorfometría ósea (experimental).</p> <p>Aumento de formación ósea y mejoría de la arquitectura/densidad trabecular en pacientes en hemodiálisis.</p> <p>Menor hipercalcemia, disminución del producto Ca x P, aumento de los niveles séricos de PTH y fosfatasa alcalina.</p>	<p>Katsumata K, et al. <i>Kidney Int</i>. 2003;64:441-50⁹¹.</p> <p>Kuwahara M, et al. <i>Ther Apher Dial</i>. 2009;13:42-8⁹².</p> <p>Nikolov, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2012;27:505-13³⁰.</p> <p>Ferreira A, et al. <i>J Am Nephrol</i>. 2008;19:405-12⁹³.</p> <p>Asmus HG, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2005;20:1653-61⁹⁴.</p> <p>Zhang Q, et al. <i>Nephron Clin Pract</i>. 2010;115:c259-67⁶⁶.</p>
Estrés oxidativo e inflamación	<p>Disminución de la proteína C-reactiva (convencional y ultrasensible).</p> <p>Disminución del TNF-α sérico.</p> <p>Aumento de la albúmina sérica.</p> <p>Disminución de la β_2-microglobulina.</p>	<p>Peres AT, et al. <i>Hemodial Int</i>. 2009;13:271-7⁹⁵.</p> <p>Ferramosca E, et al. <i>Am Heart J</i>. 2005;149:820-5⁷⁸.</p> <p>Takei T, et al. <i>Nephron Clin Pract</i>. 2008;108:c278-83⁸⁵.</p> <p>Yamada K, et al. <i>Ren Fail</i>. 2005;27:361-5⁷⁹.</p> <p>Vlassara H, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i>. 2012;7:934-42⁹⁶.</p> <p>Yubero-Serrano, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i>. 2015;10:759-66⁹⁷.</p>

(continúa)



Efectos	Descripción	Referencias
Toxinas urémicas, FGF-23 y endotoxemia	Disminución de los niveles séricos de urea, ácido úrico y FGF-23. Disminución de toxinas urémicas como indoxyl-sulfato, p-cresyl-sulfato, indol y p-cresol. Disminución del lipopolisacárido sérico.	Yilmaz MI, et al. <i>Kidney Int.</i> 2010;78:679-85 ⁹⁸ . Stinghen AE, et al. <i>Blood Purif.</i> 2010;29:352-6 ⁹⁹ . Guida B, et al. <i>PLoS One.</i> 2013;8:e73558 ¹⁰⁰ . Lenglet A, et al. <i>Drugs.</i> 2019;79:855-62 ¹⁰¹ . Lin CJ, et al. <i>J Clin Med Res.</i> 2017;9:765-70 ¹⁰² . Bennis Y, et al. <i>Toxins (Basel).</i> 2019;11. pi:E279 ¹⁰³ (estudio no confirmatorio).
Productos avanzados de glicosilación (AGE)	Evita la acumulación de pentosidina (AGE representativo). Disminución de la HbA1c, metilglojal sérico, (ε)N-carboximetil-lisina sérica, triglicéridos y 8-isoprostanos.	Kakuta T, et al. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2011;57:422-31 ⁸⁷ . Vlassara H, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2012;7:934-42 ⁹⁶ . Yubero-Serrano, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2015;10:759-66 ⁹⁷ .

Adaptada de cortesía del Dr. Armando Aguilar.

AGE: productos finales de glicación avanzada (*advanced glycation end products*); Ca: calcio; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23 (*fibroblast growth factor 23*); HbA1C: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PTH: hormona paratiroidea; P: fósforo; TNF: factor de necrosis tumoral.

rapéuticos son difícilmente conseguibles sin terapias de alta intensidad¹⁰⁷, sí subrayan la siempre discutida importancia del control de lípidos, especialmente del colesterol LDL plasmático, en el paciente con ERC en sus distintos estadios^{106,108,109}.

Por otra parte, el carbonato de sevelámer redujo significativamente los niveles circulantes y celulares de productos finales de glicación avanzada (AGE, *advanced glycation end products*), aumentó los metabolitos antioxidantes y disminuyó los prooxidantes, pero solo redujo los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) o el cociente albúmina/creatinina en la orina de algunos pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad renal diabética⁹⁷. Unas revisiones recientes valoran la relevancia clínica de los AGE y sus receptores (RAGE), así como el papel general de las modificaciones postraslacionales de las proteínas en el desarrollo de calcificación vascular en la ERC^{110,111}. Además, hay que destacar que parece existir una estrecha asociación entre inflamación y calcificación vascular, también demostrada en pacientes con ERC en estadio 3¹¹². Es menos conocido que esta relación podría ser bidireccional y que la calcificación vascular podría, a su vez, acelerar los procesos inflamatorios¹¹³.

En cuanto a efectos indeseables, aparte de los clásicos gastrointestinales propios de todo tipo de captore, se ha descrito raramente la posibilidad de

lesión de la mucosa gastrointestinal por cristales de sevelámer, obstrucción y perforación intestinal¹¹⁴. Por ello debería usarse con precaución, como todos los captore que producen estreñimiento, en pacientes con historia de cirugía mayor abdominal o estreñimiento crónico pertinaz (especialmente diabéticos)¹¹⁴. También es necesario mencionar la posibilidad de interacción de sevelámer con la absorción de vitaminas liposolubles, como la vitamina D y la vitamina K¹¹⁵⁻¹¹⁷. El aumento de PTH observado en algunos estudios comparativos con los captore basados en calcio podría, por tanto, no solo ser debido al menor aporte de calcio (deseable) sino también a la disminución de los niveles de calcidiol (medida de disponibilidad de la vitamina D procedente de la dieta o la exposición solar). Este aumento de PTH no es siempre indeseable puesto que un número significativo de pacientes (especialmente diabéticos) tenían niveles de PTH inadecuadamente bajos y, por tanto, en riesgo o con enfermedad adinámica del hueso. En cualquier caso, estos incrementos de PTH (raramente significativos y por encima de 2X-5X o 2X-9X el límite alto de la normalidad) son fácilmente controlables con suplementos.

En cuanto a la disminución de la vitamina K (asociada a la coagulación sanguínea y la protección contra la calcificación vascular al activar la MGP [*matrix gla protein*]) (Figura 2), no se ha descrito nun-



ca ningún evento clínico relacionado. De hecho, la atenuación de la progresión de calcificación vascular y valvular descrita con sevelámer permite no temer por la pérdida de esa acción anticalcificante. Sin embargo, quedaría aún por demostrar si la vitamina K *per se* tiene efecto anticalcificante significativo en los estudios clínicos que se están llevando a cabo, o si la suplementación de vitamina K a pacientes tratados con sevelámer tendría un efecto amplificador de su efecto beneficioso sobre la calcificación.

Más sobre calcificación vascular

Como se ha comentado de forma repetida, existe una clara asociación entre el uso de captore de P sin calcio, fundamentalmente sevelámer, y la atenuación de la progresión de la calcificación vascular (coronaria, aórtica y/o valvular) en pacientes con ERC e hiperfosfatemia (especialmente en pacientes en diálisis). En el mismo sentido, el uso de agentes antiparatiroideos como paricalcitol (un activador selectivo de los receptores de vitamina D) atenúa la calcificación vascular **experimental** en comparación a calcitriol o doxercalciferol¹¹⁸⁻¹²⁰.

En el caso de los calcimiméticos, estos han demostrado tanto desde el punto de vista experimental como clínico (en pacientes en diálisis), que podrían también atenuar la aparición o progresión (respectivamente) de la calcificación vascular y valvular¹²⁰⁻¹²². Estos resultados se asocian también a una potencial, pero no demostrada, disminución nominal significativa de mortalidad de los pacientes en diálisis con cinacalcet^{48,123}. Asimismo, a partir de resultados del estudio INDEPENDENT, ha sido descrito que el uso de cinacalcet podría aumentar la supervivencia de pacientes incidentes en hemodiálisis cuando se usa conjuntamente con sevelámer¹²⁴.

Recientemente se ha reafirmado la idea de que la calcificación coronaria está significativamente asociada de modo **independiente** a la enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes con ERC¹²⁵. Además, la presencia de calcificación coronaria parece mejorar la predicción de riesgo cardiovascular sobre los factores de riesgo (tradicionales y no tradicionales) en estos pacientes. Sin embargo, si bien se ha

mostrado su relevancia clínica y que con diversos tratamientos se puede acelerar iatrogénicamente su progresión^{2,3,5,15,126}, no existe una prueba que relacione **directamente** actuaciones sobre la progresión de la calcificación vascular con mejoría de la supervivencia²⁷. De hecho, a pesar de la importancia de su aparición precoz y progresión acelerada en pacientes con ERC^{12,15}, su tratamiento fue considerado hasta no hace mucho una imposibilidad¹²⁷. Por otra parte, siendo aún complejo distinguir entre calcificación intimal y medial por técnicas de imagen (Figura 1), la calcificación cardiovascular no es una entidad única, puede ser consecuencia de múltiples procesos biológicos y probablemente es susceptible a distintas intervenciones farmacológicas¹²⁸. No existen evidencias sobre la posibilidad de **reducir** la carga de calcificación vascular, aunque sí parece factible desde el punto de vista experimental¹²⁹.

Sin embargo, a pesar del debate^{15,27}, la relevancia clínica de las calcificaciones cardiovasculares parece indudable, y no solo ha habido un creciente interés en incidir sobre ellas, sino que en la actualidad también lo hay. Prueba de ello son las numerosas aproximaciones para intentar disminuir la progresión, estabilizar o incluso tratar las calcificaciones cardiovasculares por distintas vías patofisiológicas, tratamientos reflejados en la Tabla 3. A ellos, por supuesto, se podría añadir una óptima dosis de diálisis y, curiosamente, es aún controvertido el efecto del trasplante renal sobre la calcificación cardiovascular. Además de la aproximación farmacológica, en los últimos años se han desarrollado también aproximaciones de tipo **mecánico** al tratamiento de calcificaciones vasculares que comprometen el flujo arterial, como por ejemplo el *shockwave* o la aterectomía orbital^{130,131}. A pesar de todos los datos descritos anteriormente y las claras asociaciones de que los niveles de P fuera de los rangos sugeridos por las guías KDOQI y KDIGO se asocian a un aumento de mortalidad, no hay un grado de evidencia absoluta 1A de que los captore de P basados en calcio deban evitarse completamente, por lo que, en las últimas guías KDIGO, se decidió usar la palabra “restringir” en vez de “evitar” o “prohibir” su uso¹⁰.

Hay que tener en cuenta que las guías KDIGO tienen un destino global y sevelámer, o los captore sin calcio en general, no están disponibles o son eco-



Tabla 3. Potenciales tratamientos para el manejo de la calcificación vascular.

Fármacos	Mecanismo de acción	Comentarios
Bisfosfonatos	Análogos estables del pirofosfato.	El pirofosfato es un conocido inhibidor de la calcificación (Figura 2).
Vitamina K1 o K2	Favorece la carboxilación y la fosforilación de la MGP.	Los nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixabán, edoxabán, etc.) no tienen actividad antivitaminas K, a diferencia de los anticoagulantes orales clásicos (cumarínicos).
SNF472	Formulación endovenosa del fitato (mio-inositol hexafosfato).	Reciente demostración de su capacidad de disminuir la progresión de calcificación coronaria y valvular aórtica en pacientes en diálisis en estudio en fase III para el tratamiento de la calciflaxis.
Tiosulfato sódico	Varios mecanismos.	Usado para el tratamiento de la calciflaxis (<i>off-label</i>). Efectos óseos deletéreos.
Magnesio	Varios mecanismos.	
Espironolactona	Antagonista del receptor de mineralcorticoides.	Parece disminuir la inflamación local, la transición osteogénica y la apoptosis.
Benzofurano, SBI-425	Inhibidores de la fosfatasa alcalina.	La fosfatasa alcalina es un inductora de la calcificación vascular (Figura 2).
Apabetalona	Modulador epigenético de diferentes genes.	
Sotatercept	Proteína de fusión, ligando del receptor de la activina.	Los receptores de la activina están presentes en el esqueleto, los vasos y el corazón. Sotatercept también se une a otros miembros de la superfamilia del TGF- β .
BMP-7	Proteína morfogenética ósea inhibidora de la calcificación vascular.	A diferencia de otras proteínas morfogenéticas (por ejemplo BMP 2 / BMP 4) que son inductoras de calcificación. (Figura 2)
Inhibidores específicos de la farnesiltransferasa	Actúan sobre la vía del mevalonato. La farnesilación es un tipo de fenilación (modificación postraslacional de proteínas) en la que se añade un grupo de isoprenilo a un residuo de cisteína.	No son estatinas (inhibidoras de la HMG-CoA reductasa y que también pueden inhibir la farnesiltransferasa). Se ha descrito un efecto paradójico de las estatinas sobre la calcificación vascular.
Anti-TNF- α o anti-IL-6	Antiinflamatorios biológicos.	
Zn	Zinc	
Nuevas dianas celulares		Revisados por Henaut L, et al. <i>Semin Dial.</i> 2018 ¹³² .

Adaptado y resumido de las referencias^{132,133}.

MGP: proteína de la matriz (*matrix gla protein*); BMP: proteína morfogenética ósea (*bone morphogenetic protein*); HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; IL-6: interleucina-6; TGF: factor de crecimiento transformante (*transforming growth factor*); TNF: factor de necrosis tumoral; Zn: zinc.

nómicamente inabordables en distintas partes del mundo y la ausencia de tratamiento de la hiperfosfatemia, por supuesto, no sería preferible.

Como alguno de los metanálisis afirma⁶², hay quien considera que, en nuestras circunstancias, el uso de captadores basados en calcio podría ser incluso éticamente reprobable y debería ser usado solo de forma muy cautelosa, individualizada, a bajas dosis y con decisión compartida a partir de “las mejores

evidencias disponibles” (siguiendo los principios de ética fundamentales de beneficencia, no maleficencia y respeto a la autonomía del paciente)⁴³.

Asimismo, es bien conocido que el mejor captador es el que “el paciente realmente toma” (en relación al grave problema de adherencia y las preferencias individuales y cambiantes de los pacientes), pero también es cierto que sevelámer es el captador de P sin calcio que originó este nuevo paradigma, con múltiples efectos



pleiotrópicos y con la más dilatada experiencia, que lo ha convertido en el captor de referencia de todos los estudios que se practican hoy en día con todos los nuevos captores.

Queda por rellenar el gran vacío existente sobre el tratamiento “preventivo” de la hiperfosfatemia (guiado, por ejemplo, por el aumento de niveles plasmáticos de FGF-23, pero aún no aceptado en la actualidad), su coste/beneficio y, aunque despacio, se

van dando nuevos pasos en esa dirección¹³⁴. Es por ello que se ha sugerido que se debería analizar si el mantenimiento de distintos niveles de P (menores frente a mayores o frente a normales) o, mejor aún, analizar si tomando como objetivo los niveles de FGF-23 en vez de los de P se podrían mejorar los eventos clínicos. Si es así, habría que saber si algunos captores son superiores a placebo u otros captores para valorar los costes y las políticas sanitarias¹³⁵.

Puntos clave

- La ERC es causa de calcificación cardiovascular y envejecimiento acelerados.
- La ERC es la causa más frecuente de hiperfosfatemia y existe una clara asociación entre niveles plasmáticos de P y calcificación cardiovascular. Asimismo, la calcificación cardiovascular y su progresión están asociados a un aumento de mortalidad.
- El control del P plasmático con captores de P es un pilar del tratamiento del complejo CKD-MBD.
- Las nuevas guías sugieren la necesidad de restringir los captores basados en calcio.
- Se desconoce si los efectos beneficiosos de los captores sin calcio son directos o por ausencia del daño inducido por el exceso de calcio.
- El primer captor de fósforo sin calcio fue sevelámer y, por ello, es con el que se acumula una mayor experiencia. En consecuencia, es considerado el captor de referencia en la mayoría de estudios clínicos.
- Se han descrito múltiples efectos beneficiosos pleiotrópicos con sevelámer que podrían explicar, al menos en parte, la atenuación de la progresión de la calcificación cardiovascular y la potencial mejoría de la supervivencia global descritas.
- Existe un creciente interés en el tratamiento de las calcificaciones cardiovasculares a través de distintas vías, dado que su presencia se considera clínicamente relevante.
- Si bien se considera que debe tratarse la hiperfosfatemia persistente en cualquier estadio de ERC, su tratamiento “preventivo” (por ejemplo, según los niveles de FGF-23) es todavía sujeto de análisis.



Bibliografía

- Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis". *N Engl J Med*. 1972;286:1093-9.
- Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz-García C, DaSilva I, Díaz-Encarnación MM, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part I): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1247-58.
- Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz C, DaSilva I, Díaz-Encarnación MM, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1363-73.
- Llach F, Bover J. Renal Osteodystrophies. En: *The Kidney*. 6ª ed. Brenner BM, ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 2103-86.
- Covic A, Vervloet M, Massy ZA, Torres PU, Goldsmith D, Brandenburg V, et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:319-31.
- Kuro-O M, Moe OW. FGF23- Klotho as a paradigm for a kidney-bone network. *Bone*. 2017;100:4-18.
- Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:7-19.
- Rodríguez M. En: *Actualidad Renal en Metabolismo Óseo Mineral*. Vol. 3. 2020.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69:1945-53.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92:26-36.
- Ureña-Torres P, D'Marco L, Raggi P, Garcia-Moll X, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated. *Nephrol Dial Transplant*. 2019. pii:gfgz133.
- Gorritz JL, Molina P, Cerveron MJ, Vila R, Bover J, Nieto J, et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:654-66.
- Rodríguez M. Calcificación vascular: mecanismos fisiopatológicos. Mód. 1. Un. 2. [Curso on-line]. En: Actualización en el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la enfermedad renal crónica. [Fecha de acceso: 16 Feb 2020]. Disponible en: <http://cursoactualizacionerc.es/>
- Ureña Torres PA, Cohen-Solal M. Not all hyperphosphataemias should be treated. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1077-9.
- Bover J, Evenepoel P, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Pro: cardiovascular calcifications are clinically relevant. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:345-51.
- Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1088-100.
- 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.
- Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67:1179-87.
- Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:381-7.
- Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:609-15.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112:2627-33.
- Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:291-7.
- Linefsky JP, O'Brien KD, Sachs M, Katz R, Eng J, Michos ED, et al. Serum phosphate is associated with aortic valve calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2014;233:331-7.
- Cancela AL, Santos RD, Titan SM, Goldenstein PT, Rochitte CE, Lemos PA, et al. Phosphorus is associated with coronary artery disease in patients with preserved renal function. *PLoS One*. 2012;7:e36883.
- Kendrick J, Kestenbaum B, Chonchol M. Phosphate and cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18:113-9.
- Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel)*. 2019;11. pii: E647.
- Zoccali C, London G. Con: vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:352-7.
- Shang D, Xie Q, Ge X, Yan H, Tian J, Kuang D, et al. Hyperphosphatemia as an independent risk factor for coronary



- artery calcification progression in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol*. 2015;16:107.
29. Phan O, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, Mothu N, Angulo J, Westenfeld R, *et al*. Sevelamer prevents uremia-enhanced atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2005;112:2875-82.
 30. Nikolov IG, Joki N, Nguyen-Khoa T, Guerrero IC, Maizel J, Benchitrit J, *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.
 31. Finch JL, Lee DH, Liapis H, Ritter C, Zhang S, Suarez E, *et al*. Phosphate restriction significantly reduces mortality in uremic rats with established vascular calcification. *Kidney Int*. 2013;84:1145-53.
 32. D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The "phosphorus pyramid": a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol*. 2015;16:9.
 33. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Effects of Magnesium on the Phosphate Toxicity in Chronic Kidney Disease: Time for Intervention Studies. *Nutrients*. 2017;9. pii:E112.
 34. Wakasugi M, Kazama JJ, Wada A, Hamano T, Masakane I, Narita I. Functional impairment attenuates the association between high serum phosphate and mortality in dialysis patients: a nationwide cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1207-16.
 35. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, *et al*. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1511-8.
 36. Fuery MA, Liang L, Kaplan FS, Mohler ER. Vascular ossification: Pathology, mechanisms, and clinical implications. *Bone*. 2018;109:28-34.
 37. Kramann R, Goettsch C, Wongboonsin J, Iwata H, Schneider RK, Kuppe C, *et al*. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19:628-42.
 38. Lloret MJ, Bover J, DaSilva I, Furlano M, Ruiz-García C, Ayasreh N, *et al*. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext*. 2013;4:2-10.
 39. Kakani E, Elyamny M, Ayach T, El-Husseini A. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients. *Semin Dial*. 2019;32:553-61.
 40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009:S1-130.
 41. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, *et al*; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
 42. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andia J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, Rodríguez Portillo M, *et al*. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrología*. 2011;31:3-32.
 43. Bover J, Ureña Torres P, Mateu S, DaSilva I, Gràcia-García S, Sánchez-Baya M, *et al*. Evidence in CKD-MBD guidelines: is it time to treat or time to wait? *Clin Kidney J*. 2020:1-9.
 44. Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A, Álvarez-Lara MA, Rodríguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:68-77.
 45. 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;62:245-52.
 46. 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.
 47. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, *et al*. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1130-7.
 48. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, *et al*. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482-94.
 49. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:445-54.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Wang F, Lu X, Zhang J, Xiong R, Li H, Wang S. Effect of Lanthanum Carbonate on All-Cause Mortality in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:536-44.
 53. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:S1-201.
 54. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, *et al*. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83:959-66.
 55. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2012;81:1116-22.



56. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ket- teler M, Spiegel DM, *et al.* Effects of Phosphate Binders in Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1407-15.
57. Di Iorio B, Molony D, Bell C, Cucciniello E, Bellizzi V, Russo D, *et al.* Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:771-8.
58. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, INDEPENDENT Study In- vestigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:487-93.
59. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chat- terley T, Dorgan M, *et al.* Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in pa- tients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:1268-77.
60. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC, *et al.* Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:691-702.
61. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium- Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:232-44.
62. Sekercioglu N, Thabane L, Diaz Martinez JP, Nesrallah G, Longo CJ, Busse JW, *et al.* Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0156891.
63. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, *et al.* Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2856-66.
64. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn DC, Tsuyuki RT. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chro- nic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3168-74.
65. 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;54:619-37.
66. Zhang Q, Li M, Lu Y, Li H, Gu Y, Hao C, *et al.* Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c259-67.
67. 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:CD006023.
68. Wang C, Liu X, Zhou Y, Li S, Chen Y, Wang Y, *et al.* New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Ran- domized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015;10:e0133938.
69. Habbous S, Przech S, Acedillo R, Sarma S, Garg AX, Martin J. The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treat- ing hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:111-25.
70. Bravo-Soto GA, Madrid T. Sevelamer versus calcium-based phosphate binders for chronic kidney disease. *Medwave.* 2017;17:e6942.
71. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, *et al.* Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD- MBD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD006023.
72. Komaba H, Wang M, Taniguchi M, Yamamoto S, Nomura T, Schaubel DE, *et al.* Initiation of Sevelamer and Mortality among Hemodialysis Patients Treated with Calcium-Based Phosphate Binders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:1489-97.
73. Nikolov IG, Joki N, Maizel J, Lacour B, Drüeke TB, Massy ZA. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer. *Kidney Int Suppl.* 2006:S16-23.
74. Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on en- dothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7:322-42.
75. Rodriguez-Osorio L, Zambrano DP, Gracia-Iguacel C, Rojas-Rivera J, Ortiz A, Egido J, *et al.* Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phosphorus control. *Nefrologia.* 2015;35:207-17.
76. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long- term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:2907-14.
77. Castro R, Herman A, Ferreira C, Travassos F, Nunes-Aze- vedo J, Oliveira M. RenaGel efficacy in severe secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia.* 2002;22:448-55.
78. Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P. Potential antiatherogenic and anti-inflamma- tory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J.* 2005;149:820-5.
79. Yamada K, Fujimoto S, Tokura T, Fukudome K, Ochiai H, Komatsu H, *et al.* Effect of sevelamer on dyslipidemia and chronic inflammation in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2005;27:361-5.
80. Evenepoel P, Selgas R, Caputo F, Foggensteiner L, Heaf JG, Ortiz A, *et al.* Efficacy and safety of sevelamer hydrochlo- ride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:278-85.
81. Ko SM, Zhang C, Chen Z, D'Marco L, Bellasi A, Stillman AE, *et al.* Epicardial adipose tissue volume increase in hemodialysis patients treated with sevelamer or calcium- based phosphate binders: a substudy of the Renagel in new dialysis trial. *J Nephrol.* 2016;29:683-90.
82. Ohno I, Yamaguchi Y, Saikawa H, Uetake D, Hikita M, Okabe H, *et al.* Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialy- sis patients. *Intern Med.* 2009;48:415-20.



83. 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;68:1815-24.
84. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, *et al.* The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int.* 2007;72:1255-61.
85. Takei T, Otsubo S, Uchida K, Matsugami K, Mimuro T, Kabaya T, *et al.* Effects of sevelamer on the progression of vascular calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2008;108:c278-83.
86. Shantouf R, Ahmadi N, Flores F, Tiano J, Gopal A, Kalantar-Zadeh K, *et al.* Impact of phosphate binder type on coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2010;74:12-8.
87. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M, *et al.* Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:422-31.
88. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Acikel C, Eyileten T, *et al.* Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:61-8.
89. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis.* 2004;13:134-41.
90. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Eyileten T, *et al.* Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:177-85.
91. Katsumata K, Kusano K, Hirata M, Tsunemi K, Nagano N, Burke SK, *et al.* Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 2003;64:441-50.
92. Kuwahara M, Inoshita S, Terada Y, Sasaki S. Effect of sevelamer hydrochloride on bone in experimental uremic rats. *Ther Apher Dial.* 2009;13:42-8.
93. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere M-C, Gil C, Galvao J, Oliveira C, *et al.* Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:405-12.
94. Asmus H-G, Braun J, Krause R, Brunkhorst R, Holzer H, Schulz W, *et al.* Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1653-61.
95. Peres AT, Dalboni MA, Canziani ME, Manfredi SR, Carvalho JTG, Batista MC, *et al.* Effect of phosphate binders on oxidative stress and inflammation markers in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2009;13:271-7.
96. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, *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.
97. Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretzky L, Vlassara H, Striker GE, AGE-less Study Group. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:759-66.
98. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, *et al.* FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78:679-85.
99. Stinghen AEM, Gonçalves SM, Bucharles S, Branco FS, Gruber B, Hauser AB, *et al.* Sevelamer decreases systemic inflammation in parallel to a reduction in endotoxemia. *Blood Purif.* 2010;29:352-6.
100. Guida B, Cataldi M, Riccio E, Grumetto L, Pota A, Borrelli S, *et al.* Plasma p-cresol lowering effect of sevelamer in peritoneal dialysis patients: evidence from a Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One.* 2013;8:e73558.
101. Lenglet A, Fabresse N, Taupin M, Gomila C, Liabeuf S, Kamel S, *et al.* Does the Administration of Sevelamer or Nicotinamide Modify Uremic Toxins or Endotoxemia in Chronic Hemodialysis Patients? *Drugs.* 2019;79:855-62.
102. Lin CJ, Pan CF, Chuang CK, Liu HL, Huang SF, Chen HH, *et al.* Effects of Sevelamer Hydrochloride on Uremic Toxins Serum Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Hemodialysis Patients. *J Clin Med Res.* 2017;9:765-70.
103. Bennis Y, Cluet Y, Titeca-Beauport D, El Esper N, Ureña P, Bodeau S, *et al.* The Effect of Sevelamer on Serum Levels of Gut-Derived Uremic Toxins: Results from In Vitro Experiments and A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Toxins (Basel).* 2019;11:pii:E279.
104. D'Marco LG, Bellasi A, Kim S, Chen Z, Block GA, Raggi P. Epicardial adipose tissue predicts mortality in incident hemodialysis patients: a substudy of the Renagel in New Dialysis trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2586-95.
105. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
106. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825-30.
107. Pedro-Botet J, Pintó X. An updated overview of the high intensity lipid lowering therapy in high cardiovascular risk patients. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28:19-30.
108. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85:1303-9.



109. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
110. Lim K, Kalim S. The Role of Nonenzymatic Post-translational Protein Modifications in Uremic Vascular Calcification. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26:427-36.
111. Belmokhtar K, Ortillon J, Jaisson S, Massy ZA, Boulagnon Rombi C, Doué M, *et al.* Receptor for advanced glycation end products: a key molecule in the genesis of chronic kidney disease vascular calcification and a potential modulator of sodium phosphate co-transporter PIT-1 expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:2018-30.
112. Takx RAP, MacNabb MH, Emami H, Abdelbaky A, Singh P, Lavender ZR, *et al.* Increased arterial inflammation in individuals with stage 3 chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:333-9.
113. Joshi FR, Rajani NK, Abt M, Woodward M, Bucarius J, Mani V, *et al.* Does Vascular Calcification Accelerate Inflammation?: A Substudy of the dal-PLAQUE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:69-78.
114. Yuste C, Mérida E, Hernández E, García-Santiago A, Rodríguez Y, Muñoz T, *et al.* Gastrointestinal complications induced by sevelamer crystals. *Clin Kidney J*. 2017;10:539-44.
115. Susantitaphong P, Jaber BL. Potential interaction between sevelamer and fat-soluble vitamins: a hypothesis. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:165-7.
116. Bover J, Navarro-González JF, Arenas MD, Torregrosa V, Tamargo Menéndez J, de Francisco AL, *et al.* Interacciones farmacológicas de los captosres de fósforo. *Nefrología*. 2018;38:573-8.
117. Bover J, Navarro-González JF, DaSilva I. Nueva información sobre interacciones de captosres de fósforo con la vitamina K. *Nefrología*. 2019. pii:S0211-6995:30191-2.
118. Huybers S, Bindels RJ. Vascular calcification in chronic kidney disease: new developments in drug therapy. *Kidney Int*. 2007;72:663-5.
119. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22:860-6.
120. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, *et al.* The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;73:300-7.
121. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, *et al.* The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1327-39.
122. Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Pétavy F, *et al.* Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:146-52.
123. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B, *et al.* Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the EVALUATION OF Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001363.
124. Bellasi A, Cozzolino M, Russo D, Molony D, Di Iorio B. Cinacalcet but not vitamin D use modulates the survival benefit associated with sevelamer in the INDEPENDENT study. *Clin Nephrol*. 2016;86:113-24.
125. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, *et al.* Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol*. 2017;2:635-43.
126. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int*. 2017;92:1343-55.
127. Wanner C. Moderator's view: treatment of vascular calcification is a physical impossibility, so far. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:358-9.
128. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int*. 2017;91:808-17.
129. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res*. 2006;21:484-90.
130. Madhavan MV, Shahim B, Mena-Hurtado C, Garcia L, Crowley A, Parikh SA. Efficacy and safety of intravascular lithotripsy for the treatment of peripheral arterial disease: An individual patient-level pooled data analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020. [Epub ahead of print].
131. Benton SM Jr, Kumar G. Editorial: Orbital atherectomy: A portal opens. *J Interv Cardiol*. 2018;31:21-2.
132. Hénaut L, Chillon J-M, Kamel S, Massy ZA. Updates on the Mechanisms and the Care of Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2018;38:233-50.
133. Ruderman I, Holt SG, Hewitson TD, Smith ER, Toussaint ND. Current and potential therapeutic strategies for the management of vascular calcification in patients with chronic kidney disease including those on dialysis. *Semin Dial*. 2018;31:487-99.
134. Bover J, Cozzolino M. Small steps towards the potential of 'preventive' treatment of early phosphate loading in chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J*. 2019;12:673-7.
135. St Peter WL, Wazny L, Weinhandl E. Phosphate-Binder Use in US Dialysis Patients: Prevalence, Costs, Evidence, and Policies. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:246-53.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Renvela 2,4 g polvo para suspensión oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelámero. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para suspensión oral. Polvo amarillo pálido. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal. Renvela también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico > 1,78 mmol/l. Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes pediátricos (> de 6 años de edad y con un área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) >0,75 m²) con enfermedad renal crónica. Renvela se debe utilizar en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25-dihidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Dosis inicial.* Adultos. La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelámero para adultos es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela se debe tomar tres veces al día con las comidas. *Niños / adolescentes* (> de 6 años con un área de superficie corporal (BSA) >0,75m²). La dosis inicial de carbonato de sevelámero recomendada para niños es entre 2,4 y 4,8 g al día basado en el BSA del paciente. Renvela se debe tomar tres veces al día con las comidas o tentempiés. Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen hidrocóloro de sevelámero o calcio), Renvela se debe administrar en base a los gramos monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas. *Ajuste de la dosis y Mantenimiento.* *Adultos. Para pacientes adultos, se deben monitorizar los niveles séricos de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día) cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente. En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria en adultos sea de aproximadamente 6 g al día. ** Niños/adolescentes (> de 6 años con BSA> 0,75m²). Para pacientes pediátricos, los niveles de fósforo sérico se debe controlar y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero según el aumento de BSA del paciente, tres veces al día cada 2-4 semanas hasta alcanzar un nivel de fósforo sérico aceptable, con un seguimiento regular posterior. Dosis pediátrica basada en el BSA (m²). Los pacientes que toman carbonato de sevelámero deben cumplir con las dietas prescritas. *Poblaciones especiales. Población de edad avanzada.*

Nivel de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas al día
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g*
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g*

*Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento"

BSA (m ²)	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas o tentempiés al día
>0.75 hasta <1.2	2,4 g**
≥1.2	4,8 g**

** Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento"

BSA (m ²)	Dosis inicial	Aumentos de ajuste / disminuciones
>0,75 hasta <1,2	0,8 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,4 g tres veces al día
≥1,2	1,6 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,8 g tres veces al día

Los pacientes que toman carbonato de sevelámero deben cumplir con las dietas prescritas. *Poblaciones especiales. Población de edad avanzada.* No se requiere ajuste de dosis en la población de edad avanzada. *Insuficiencia hepática.* No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños menores de 6 años o en niños con un BSA por debajo de 0,75 m². No hay datos disponibles. Los pacientes pediátricos con una BSA (m²) <1,2 deben tomar suspensión oral ya que la formulación en comprimidos no está probada con ellos y por tanto no es apropiada para esta población. *Forma de administración.* Via oral. Cada sobre de 2,4 g de polvo se debe dispersar en 60 ml de agua antes de la administración (ver sección 6.6). La suspensión se debe ingerir en un plazo de 30 minutos después de ser preparada. Renvela se debe tomar con alimentos y no con el estómago vacío. Como alternativa al agua, el polvo se puede mezclar con una pequeña cantidad de bebida o de comida (por ejemplo en 100gramos/120 ml) y tomarlo en los siguientes 30 minutos. No calentar Renvela polvo (por ejemplo, en el microondas), ni añadirlo a líquidos o alimentos calientes. Si se debe administrar dosis de 0,4 g, por favor utilice la presentación de 0,8 g polvo con cuchara dosificadora. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Hipofosfatemia. • Obstrucción intestinal. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se ha establecido la seguridad y eficacia del carbonato de sevelámero en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un valor de fósforo sérico <1,78 mmol/l. Por lo tanto, no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad del carbonato de sevelámero en pacientes con los siguientes trastornos: • disfgia • trastornos de ingestión • trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares • enfermedad intestinal inflamatoria activa • cirugía mayor del tracto gastrointestinal. El tratamiento de estos pacientes con Renvela sólo se debe iniciar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Si se inicia el tratamiento, los pacientes que sufren estos trastornos se deben controlar. En pacientes que presenten estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves, se debe reconsiderar el tratamiento con Renvela. *Obstrucción intestinal e ileo/subileo.* En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e ileo/subileo en pacientes durante el tratamiento con hidrocóloro de sevelámero (cápsulas/comprimidos), que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se debe controlar con cuidado a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con Renvela. Se debe volver a evaluar el tratamiento en pacientes que desarrollen estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves. *Vitaminas liposolubles y déficit de folato.* Los pacientes con ERC podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad. No se puede descartar que el carbonato de sevelámero pueda unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. En pacientes que no toman suplementos vitamínicos pero reciben sevelámero se debe evaluar regularmente el estado de las vitaminas séricas A, D, E y K. Se recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con enfermedad renal crónica que no estén recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de vitamina D nativa al día), lo que puede formar parte de un preparado multivitamínico que se tome aparte de la dosis de carbonato de sevelámero. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo una monitorización adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico, puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K no se midieron en un ensayo clínico en estos pacientes. En la actualidad, los datos son insuficientes para excluir la posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con carbonato de sevelámero. En pacientes que no toman suplementos de ácido fólico pero que están tomando sevelámero, se debe controlar de manera regular el nivel de folato. *Hipocalcemia/hipercalcemia.* Los pacientes con ERC pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. El carbonato de sevelámero no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario. *Acidosis metabólica.* Los pacientes con ERC están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena práctica clínica se recomienda, por lo tanto, la monitorización de los niveles de bicarbonato sérico. *Peritonitis.* Los pacientes que reciben diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de diálisis. La peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y en un ensayo clínico con hidrocóloro de sevelámero se notificó un mayor número de casos de peritonitis en el grupo de sevelámero que en el grupo de control. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser estrechamente monitorizados para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar rápidamente cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis. *Hipotiroidismo.* Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se coadministra carbonato de sevelámero junto con levotiroxina (ver sección 4.5). *Hiperparatiroidismo.* Carbonato de sevelámero no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el carbonato de sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH). *Alteraciones gastrointestinales inflamatorias.* Se han notificado casos de alteraciones inflamatorias graves en diferentes partes del tracto gastrointestinal (incluyendo complicaciones graves como hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica/cecal), asociadas a la presencia de cristales de sevelámero (ver sección 4.8). Las alteraciones inflamatorias se pueden resolver con la interrupción de sevelámero. En pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves se debe reconsiderar el tratamiento con carbonato de sevelámero. *Excipientes.* Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Diálisis.* No se han realizado estudios de interacciones en pacientes en diálisis. *Ciprofloxacino.* En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacino en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con hidrocóloro de sevelámero en un estudio de dosis única. En consecuencia, carbonato de sevelámero no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino. *Ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus.* En pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrocóloro de sevelámero sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo, rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de interacciones y se debe considerar una monitorización cuidadosa de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su retirada. *Levotiroxina.* En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en pacientes que reciben carbonato de sevelámero y levotiroxina. *Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos.* Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivos para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se puede excluir la posible reducción en la absorción. El medicamento antiarrítmico se debe tomar al menos una hora antes o tres horas después de Renvela, y se debe considerar realizar un control sanguíneo. *Inhibidores de la bomba de protones.* Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones si se administran de forma concomitante con carbonato de sevelámero. Se debe tener precaución cuando se prescribe IBP a pacientes tratados de manera concomitante con Renvela. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Renvela. *Biodisponibilidad.* El carbonato de sevelámero no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar cualquier medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después del carbonato de sevelámero, o el médico debe considerar la monitorización de los niveles sanguíneos. *Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol.* En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo.* No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sevelámero en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción cuando el sevelámero se administró a ratas a altas dosis (ver sección 5.3). También se ha demostrado que sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver las secciones 4.4 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Carbonato de sevelámero sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras haberse llevado a cabo una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto. *Lactancia.* Se desconoce si el sevelámero/metabolitos se excreta en la leche materna. La naturaleza no absorbible del sevelámero indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con carbonato de sevelámero tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con carbonato de sevelámero para la mujer. *Fertilidad.* No existen datos sobre el efecto de sevelámero en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales muestran que sevelámero no afecta a la fertilidad en ratas machos o hembras a exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de BSA relativa. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de sevelámero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia (≥ 5 % de los pacientes) se clasifican todos dentro del grupo de los trastornos gastrointestinales. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. *Tabla de reacciones adversas.* La seguridad de sevelámero (como sales de carbonato o hidrocóloro) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes en hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con hidrocóloro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocóloro de sevelámero) y 128 pacientes con ERCque no estaban sometidos a diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con hidrocóloro de sevelámero y 49 con carbonato de sevelámero). En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas que ocurrieron durante los ensayos clínicos o que fueron notificadas espontáneamente a partir de la experiencia poscomercialización incluidas por orden de frecuencia. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento	Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal			Obstrucción intestinal, ileo/subileo, perforación intestinal ¹ , hemorragia gastrointestinal ¹ , ulceración intestinal ¹ , necrosis gastrointestinal ¹ , colitis ¹ , masa intestinal ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Purrito, erupción
Exploraciones complementarias					Depósitos cristalinos en el intestino ¹

*experiencia poscomercialización

¹Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

Población pediátrica. En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos. *Notificación de sospechas de reacciones adversas.* Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** El hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelámero en una dosis diaria única. Los síntomas observados en caso de sobredosis son similares a las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8, que incluyen principalmente el estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales conocidos. Se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes.** Alginato de propilenglicol (E405). Sabor a Crema cítrica. Cloruro de sodio. Sacarosa. Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. *Después de la reconstitución.* La suspensión oral reconstituida se debe administrar en un plazo de 30 minutos. Desechar el sobre 24 horas después de su apertura. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** El medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Sobre de copolímero de etileno y ácido metacrílico, poliéster, LDPE (por sus siglas en inglés) y laminado de aluminio, con un precinto térmico. Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelámero. Cada caja contiene 60 ó 90 sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** El polvo se debe dispersar en 60 ml de agua por sobre antes de la administración. La suspensión es de color amarillo pálido y tiene sabor a cítricos. El polvo también se puede mezclar con bebidas frías o alimentos sin calentar (ver sección 4.2). El polvo no se debe calentar (por ejemplo, en el microondas). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Genzyme Europe B.V. Paasheuwelweg 25. 1105 BP Amsterdam. Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/09/521/007. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 10 junio 2009. Fecha de la última renovación: 20 febrero 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **11. FORMA FARMACÉUTICA Y PRECIO.** Renvela 2,4 g polvo para suspensión oral. P.V.P.: 187,21 €. P.V.P. (IVA): 194,70 €. CN 663700. *Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.* Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Renvela 800 mg comprimidos recubiertos con película. **2.**

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada comprimido contiene 800 mg de carbonato de

sevelámero. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.**

Comprimido recubierto con película (comprimido). Los comprimidos de color blanco a blanquecino

llevan impreso "REVELA 800" por una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.**

Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben

hemodiálisis o diálisis peritoneal. Renvela también está indicado para el control de la hiperfosfatemia

en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico > 1,78 mmol/l. Renvela se debe utilizar en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos

de calcio, 1,25di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Dosis inicial.* La dosis inicial recomendada de carbonato de

sevelámero es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela se debe tomar tres veces al día con las comidas. Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen

hidrocloruro de sevelámero o calcio), Renvela se debe administrar en base a los gramos monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas. *Ajuste de la dosis y mantenimiento.* Se deben

monitorizar las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día) cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable,

efectuando una monitorización regular posteriormente. Los pacientes que toman carbonato de sevelámero deben cumplir con las dietas que se les han prescrito. En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la

necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria sea de aproximadamente 6 g al día. *Poblaciones especiales. Población de edad avanzada.* No se requiere ajuste de dosis en la población de edad

avanzada. *Insuficiencia hepática.* No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños menores de 6 años o en niños con un área

de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) por debajo de 0,75 m². No hay datos disponibles. Se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños mayores de 6 años y un BSA > 0,75 m². Los datos actualmente

disponibles están descritos en la sección 5.1. *Para pacientes pediátricos se debe administrar la suspensión oral, la administración en comprimidos no es apropiada para esta población. Forma de administración.* Via oral. Los

comprimidos se deben tragar intactos y no se deben triturar, masticar ni fragmentar antes de su administración. Renvela se debe tomar con alimentos y no con el estómago vacío. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al

principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipofosfatemia. Obstrucción intestinal. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se ha establecido la seguridad y eficacia del carbonato

de sevelámero en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico < 1,78 mmol/l. Por lo tanto, no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes. No se ha

establecido la eficacia y seguridad del carbonato de sevelámero en pacientes con los siguientes trastornos: disfagia - trastornos de la deglución - trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o

grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares - enfermedad intestinal inflamatoria activa - cirugía mayor del tracto gastrointestinal. El tratamiento de estos pacientes con Renvela sólo se

debe iniciar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Si se inicia el tratamiento, los pacientes que sufren estos trastornos se deben controlar. En pacientes que presenten estreñimiento grave u otros síntomas

gastrointestinales graves, se debe reconsiderar el tratamiento con Renvela. *Obstrucción intestinal e íleo/subíleo.* En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con

hidrocloruro de sevelámero (cápsulas/comprimidos), que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se debe controlar con cuidado a los pacientes que tengan

estreñimiento mientras tratan con Renvela. Se debe volver a evaluar el tratamiento en pacientes que desarrollen estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves. *Vitaminas liposolubles y déficit de folato.*

Los pacientes con ERC podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad. No se puede descartar que el carbonato de sevelámero pueda

unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. En pacientes que no toman suplementos vitamínicos pero reciben sevelámero se debe evaluar regularmente el estado de las vitaminas séricas A, D, E y K. Se

recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con enfermedad renal crónica que no están recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de

vitamina D nativa al día), lo que puede formar parte de un preparado multivitamínico que se tome aparte de la dosis de carbonato de sevelámero. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo una

monitorización adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico, puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K no se midieron en un ensayo clínico en estos pacientes. En la actualidad, los datos son insuficientes para excluir la

posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con carbonato de sevelámero. En los pacientes que no toman suplementos de ácido fólico pero que están tomando sevelámero, se debe controlar de manera

regular el nivel de folato. *Hipocalcemia/hipercalcemia.* Los pacientes con ERC pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. El carbonato de sevelámero no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio

sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario. *Acidosis metabólica.* Los pacientes con ERC están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena

práctica clínica se recomienda, por lo tanto, la monitorización de los niveles de bicarbonato sérico. *Peritonitis.* Los pacientes que reciben diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de diálisis. La

peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y en un ensayo clínico con hidrocloruro de sevelámero se notificó un mayor número de casos de peritonitis en el grupo de sevelámero que en

el grupo control. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser estrechamente monitorizados para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar rápidamente cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis.

Dificultades para tragar y asfixia. Se han notificado casos poco frecuentes de dificultad para tragar el comprimido de Renvela. Muchos de estos casos incluían pacientes con comorbilidades que incluían trastornos al tragar o anomalías

esofágicas. En pacientes con co-morbilidades se debe vigilar cuidadosamente que su capacidad para tragar es adecuada. Se debe considerar la posibilidad de utilizar carbonato de sevelámero en polvo en pacientes con antecedentes

de dificultades para tragar. *Hipotiroidismo.* Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se administra carbonato de sevelámero junto con levotiroxina (ver sección 4.5). *Hiperparatiroidismo.*

Carbonato de sevelámero no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el carbonato de sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple,

que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH). *Alteraciones gastrointestinales inflamatorias.* Se han notificado

casos de alteraciones inflamatorias graves en diferentes partes del tracto gastrointestinal (incluyendo complicaciones graves como hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica/cecal), asociadas a la presencia

de cristales de sevelámero (ver sección 4.8). Las alteraciones inflamatorias se pueden resolver con la interrupción de sevelámero. En pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves se debe reconsiderar el tratamiento

con carbonato de sevelámero. *Excipientes.* Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de**

interacción. Diálisis. No se han realizado estudios de interacciones en pacientes en diálisis. *Ciprofloxacino.* En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el

carbonato de sevelámero, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacino en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con hidrocloruro de sevelámero en un estudio de dosis única. En consecuencia, el carbonato de

sevelámero no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino. *Ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante.* Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato mofetilo

y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrocloruro de sevelámero sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo, rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de

interacciones y se debe considerar una monitorización cuidadosa de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su retirada. *Levotiroxina.* En

muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, y levotiroxina. Por lo tanto,

se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en pacientes que reciben carbonato de sevelámero y levotiroxina. *Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos.* Los pacientes

que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivos para el control de los trastornos convulsivos, fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se puede excluir la posible

reducción en la absorción. El medicamento antiarrítmico se debe tomar al menos una hora antes o tres horas después de Renvela, y se debe considerar realizar un control sanguíneo. *Inhibidores de la bomba de protones.* Durante la

experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones si se administran de forma concomitante con carbonato de

sevelámero. Se debe tener precaución cuando se prescribe IBP a pacientes tratados de manera concomitante con Renvela. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Renvela. *Biodisponibilidad.*

El carbonato de sevelámero no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar cualquier medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínico

significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después del carbonato de sevelámero, o el médico debe considerar la monitorización de los niveles sanguíneos.

Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que carbonato de sevelámero, no tuvo ningún efecto en la

biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sevelámero en mujeres embarazadas. Los estudios realizados

en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción cuando el sevelámero se administró a ratas a altas dosis (ver sección 5.3). También se ha demostrado que sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido

el ácido fólico (ver las secciones 4.4 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Carbonato de sevelámero sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras haberse llevado a cabo una

evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto. *Lactancia.* Se desconoce si el sevelámero/metabolitos se excreta en la leche materna. La naturaleza no absorbible del sevelámero indica que

es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con carbonato de sevelámero tras considerar el beneficio de la lactancia

para el niño y el beneficio del tratamiento con carbonato de sevelámero para la mujer. *Fertilidad.* No existen datos sobre el efecto de sevelámero en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales muestran que sevelámero no

afecta a la fertilidad en ratas machos o hembras a exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de BSA relativa. **4.7 Efectos sobre la capacidad para**

conducir y utilizar máquinas. La influencia de sevelámero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas que se

produjeron con más frecuencia (≥ 5 % de los pacientes) se clasifican todas dentro del grupo de los trastornos gastrointestinales. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. *Tabla de reacciones*

adversas. La seguridad de sevelámero (como sales de carbonato o hidrocloruro) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes en hemodiálisis con una duración del tratamiento

de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con hidrocloruro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocloruro

de sevelámero) y 128 pacientes con ERC que no estaban sometidos a diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con hidrocloruro de sevelámero y 49 con carbonato de sevelámero). En la

siguiente tabla se muestran las reacciones adversas que ocurrieron durante los ensayos clínicos o que fueron notificadas espontáneamente a partir de la experiencia poscomercialización incluidas por orden de frecuencia. El índice

de notificación se clasifica como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia desconocida (no se puede estimar con los

datos disponibles).

Nivel de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas al día
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g*
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g*

*Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento"

*experiencia poscomercialización

Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

Población pediátrica. En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos. *Notificación de sospechas de reacciones adversas.* Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobre dosis.** El hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelámero en una dosis diaria única. Los síntomas observados en caso de sobredosis son similares a las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8, que incluyen principalmente el estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales conocidos. Se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** Celulosa microcristalina. Cloruro de sodio. Estearato de zinc. **Recubrimiento con película:** Hipromelosa (E464). Monocelulósidos diacetilados. **Tinta de impresión:** Óxido de hierro negro (E172). Propilenglicol. Alcohol isopropílico. Hipromelosa (E464). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de HDPE (por sus siglas en inglés) con un tapón de polipropileno y un precinto de inducción de aluminio. Cada frasco contiene 30 comprimidos o 180 comprimidos. Envases de 1 frasco de 30 ó 180 comprimidos (sin estuche exterior) y envase múltiple con 180 comprimidos (6 frascos de 30). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Genzyme Europe B.V. Paasheuvelweg 25. 1105 BP Amsterdam. Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/09/521/003. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización 10 junio 2009. Fecha de la última renovación: 20 febrero 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. FORMA FARMACÉUTICA Y PRECIO.** Renvela 800 mg comprimidos recubiertos con película. P.V.P.: 140,11 €. P.V.P. (IVA): 145,71 €. CN 663699. **Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento	Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal			Obstrucción intestinal, íleo/subíleo, perforación intestinal ¹ , hemorragia gastrointestinal ¹ , ulceración intestinal ¹ , necrosis gastrointestinal ¹ , colitis ¹ , masa intestinal ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción
Exploraciones complementarias					Depósitos cristalinos en el intestino ¹

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

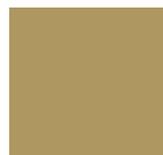
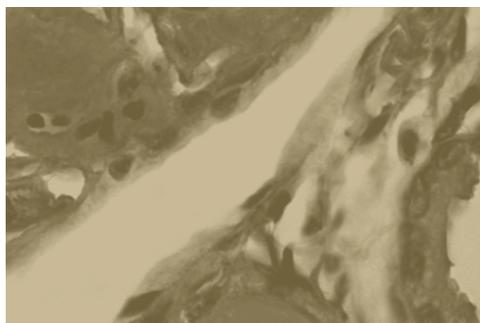
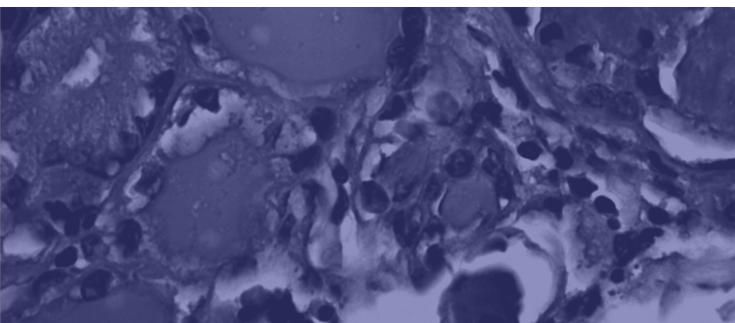
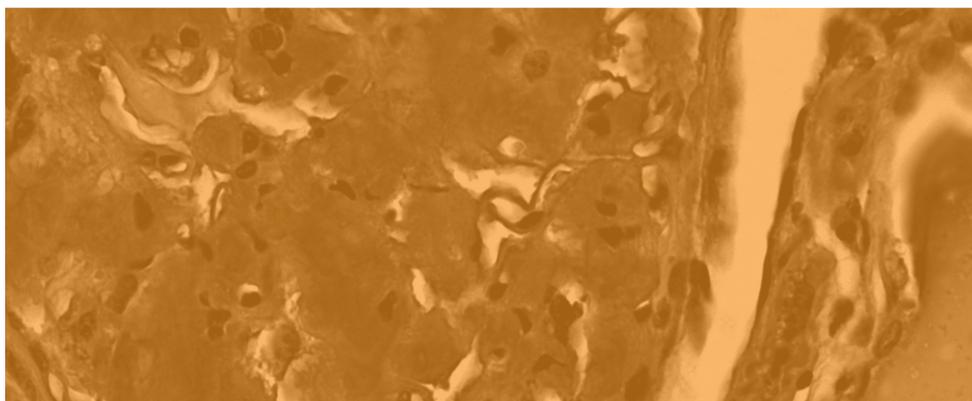
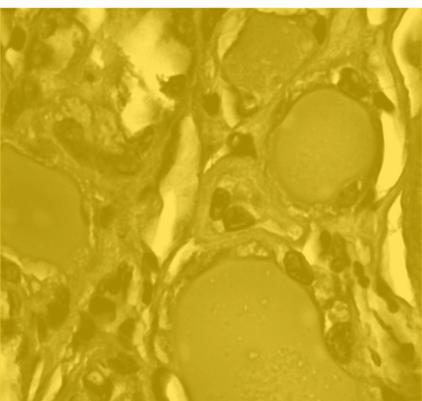
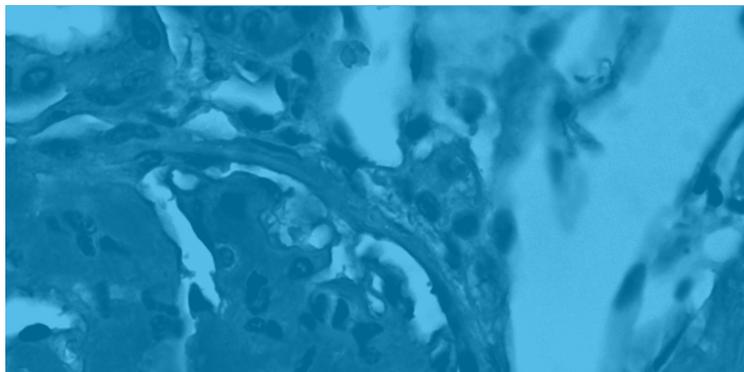
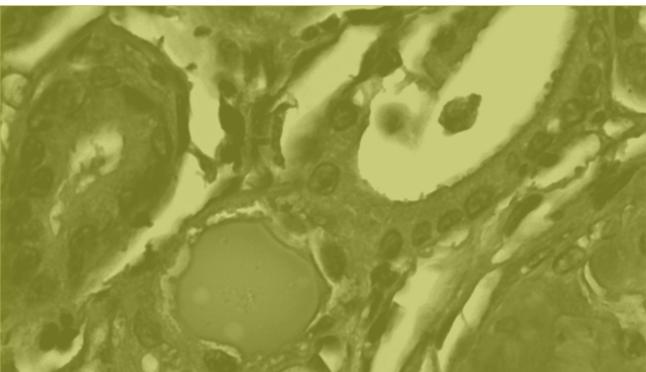
esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-17394-49-3

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Actualidad Renal en Metabolismo Óseo Mineral no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

MOM



MAT-ES-2001434 v1 - Julio 2020