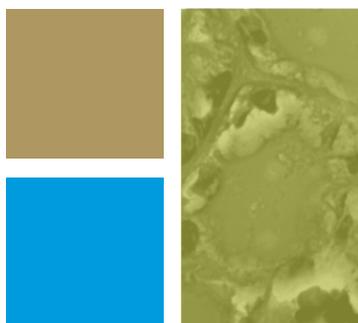
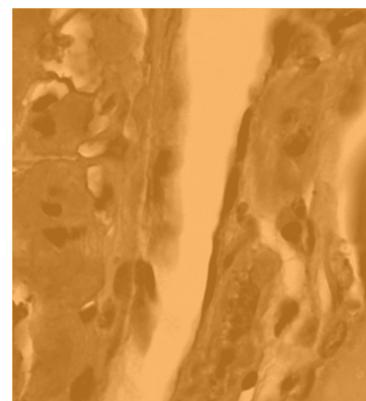
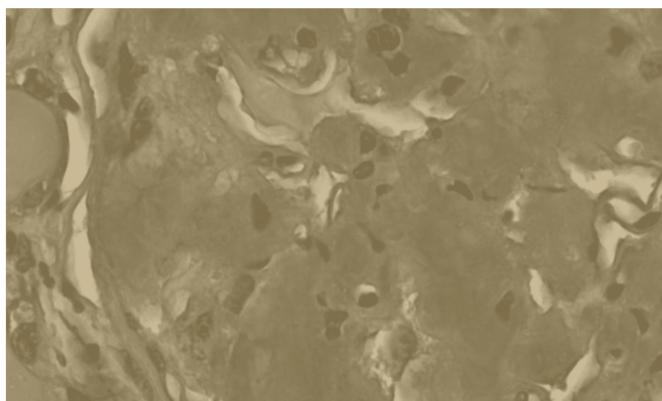
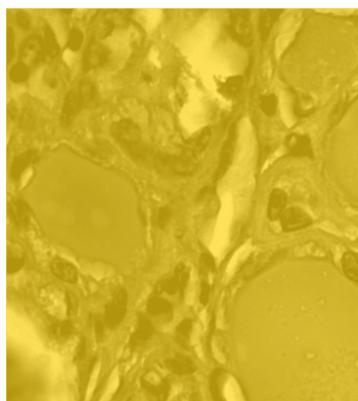
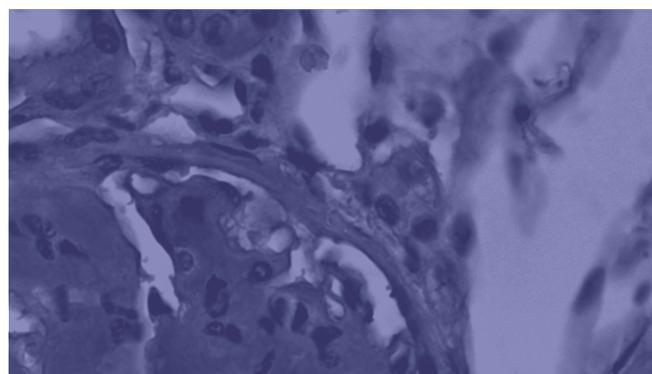
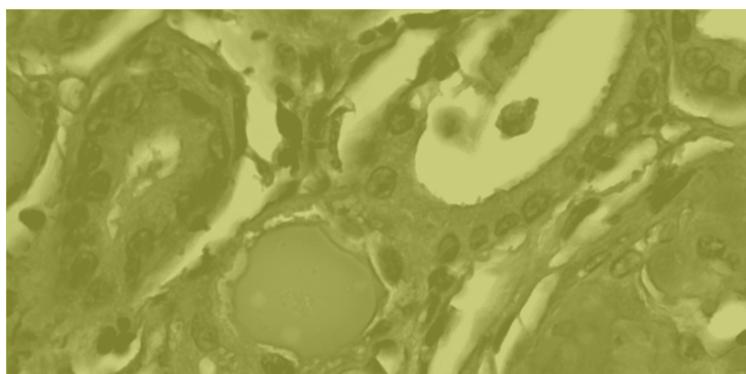


Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA



FÓSFORO, FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS 23 Y KLOTHO

■ Dr. Mariano Rodríguez, Dr. Cristian Rodelo-Haad,
Dr. Juan Rafael Muñoz-Castañeda,
Dra. M^a Victoria Pendón Ruiz de Mier

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.** Delmez J, 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, factor de crecimiento de fibroblastos 23 y Klotho

Dr. Mariano Rodríguez, Dr. Cristian Rodelo-Haad,
Dr. Juan Rafael Muñoz-Castañeda, Dra. M^a Victoria Pendón Ruiz
de Mier

Índice

Introducción. Antes y después del FGF-23.....	5
El enfermo renal y “la carga renal de P”	6
Balace de fósforo.....	9
Origen y estructura del FGF-23	10
Regulación y funciones de FGF-23 y Klotho	13
FGF-23 y su efecto en diferentes órganos.....	15
FGF-23 y Klotho en la ERC, su impacto clínico	17
Impacto clínico y aproximación terapéutica para el control del HPTS y el FGF-23.....	17
Puntos clave	19
Bibliografía.....	20



Fósforo, factor de crecimiento de fibroblastos 23 y Klotho

■ **Dr. Mariano Rodríguez, Dr. Cristian Rodelo-Haad, Dr. Juan Rafael Muñoz-Castañeda, Dra. M^a Victoria Pendón Ruiz de Mier**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Red de Investigación Renal (REDinREN). Instituto Maimónides para la Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba.

Correspondencia:

Dr. Mariano Rodríguez

E-mail: marianorodriguezportillo@gmail.com

Resumen

Existe una asociación entre hiperfosfatemia y mortalidad. Por esta razón, es crucial entender la homeostasis del fósforo en su globalidad y proponer estrategias terapéuticas adecuadas para evitar la hiperfosfatemia.

La valoración precoz de los cambios en el metabolismo mineral que preceden a la hiperfosfatemia puede ser una herramienta clave para establecer una estrategia terapéutica dirigida a retrasar la hiperfosfatemia. En este sentido, una mayor atención a los cambios de la fosfatúria, una intervención dietética precoz, la evaluación de los niveles del FGF-23 (intacto y c-terminal) e incluso los niveles de Klotho podrían ser útiles.

Para un correcto manejo del fósforo, hay que considerar distintos elementos, relevantes en la ERC, como el calcio, la vitamina D, la insulina, la EPO, la inflamación y la ferropenia o la adiponectina. Estos pueden tener un impacto directo sobre los niveles del FGF-23 y Klotho, lo cual trascenderá sobre la excreción de fósforo. Es conveniente una visión global del conjunto de elementos susceptible de interferir con las principales hormonas fosfatúricas (PTH y FGF-23) o con elementos clave para promover la excreción de fósforo (Klotho, FGFR).

El impacto clínico de la hiperfosfatemia es considerable. Sería muy conveniente plantearse medidas que disminuyan la absorción intestinal de P en estadios de la ERC en los que el FGF-23 y la PTH están aumentados y los niveles de P sérico están en los niveles altos del rango de normalidad.



Introducción. Antes y después del FGF-23

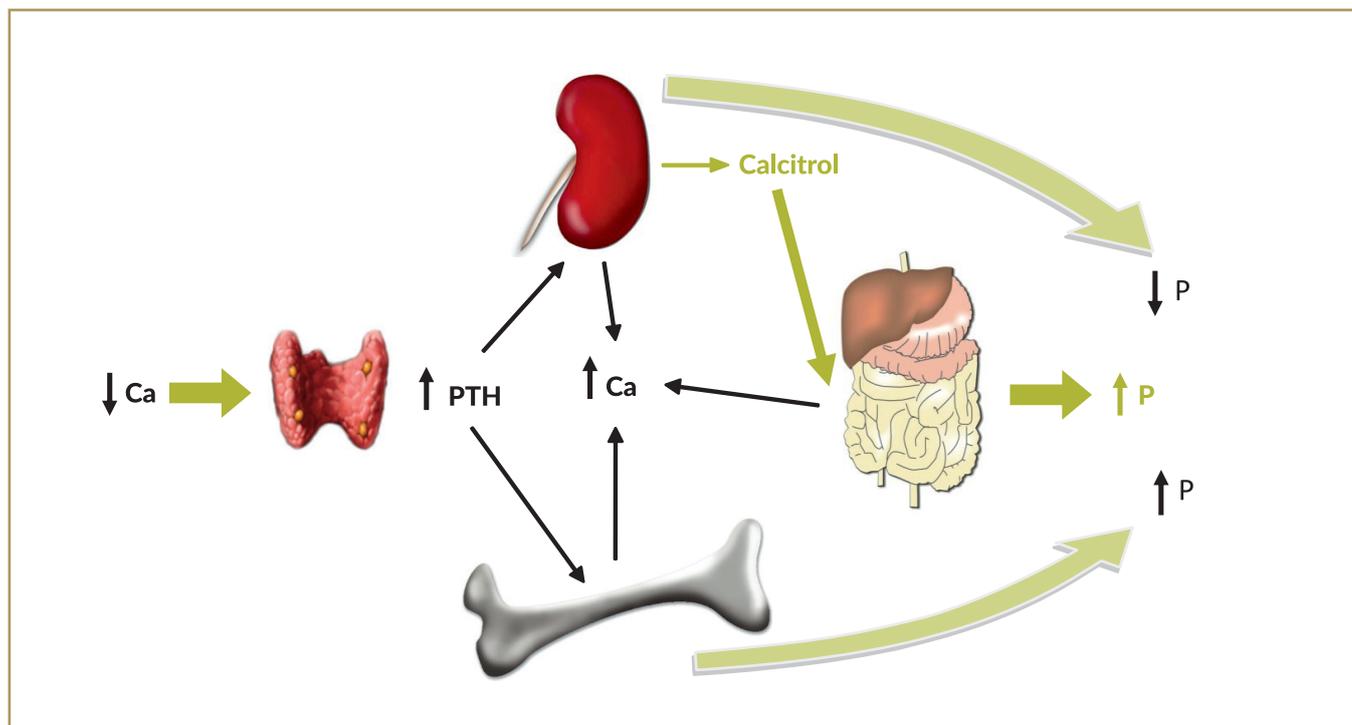
La regulación del calcio (Ca) y el fosfato (P) solo ha sido parcialmente entendida hasta el descubrimiento del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*). Antes de su descubrimiento, se asumía que la acción de la hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol ($1,25$ dihidroxicolecalciferol, abreviado: $1,25$ $[\text{OH}]_2\text{D}_3$) (hormonas que regulan el Ca) eran suficientes para regular el P. Así, en una situación de hipocalcemia (Figura 1)¹ las paratiroides responden rápidamente a este descenso del Ca, incrementando la PTH, que actúa sobre el hueso aumentando la salida de Ca al espacio extracelular. Esta salida de Ca del hueso se acompaña de una liberación de P. La PTH también actúa en los riñones aumentando la reabsorción tubular de Ca, de forma que el Ca liberado por el hueso no se pierde por la orina. Para contrarrestar el exceso de P liberado desde el hueso, la PTH produce fosfatúria y esto ayuda a que el P no se acumule en el espacio extracelular.

Sin embargo, estos cambios pueden que no sean suficientes para restaurar el Ca a la normalidad, por lo que la PTH también estimula la producción renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol), que a su vez estimula la absorción intestinal de Ca. Este sistema regulador parece ser adecuado para controlar el Ca sérico, sin embargo, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no solo aumenta la absorción intestinal de calcio, sino también la absorción de P. No parece lógico, por tanto, que una respuesta hormonal sincronizada para corregir la hipocalcemia termine con un exceso de P.

Con la integración del FGF-23 en este sistema de regulación (Figura 2) la homeostasis del Ca y el P, se entiende mucho mejor. El FGF-23 reduce la producción y estimula el catabolismo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, de manera que disminuye la absorción de P inducida por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Tanto el alto P como el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimulan la producción del FGF-23, que aumenta la fosfatúria internalizando los cotransportadores sodio - fosfato (Na-Pi) presentes en la membrana apical del túbulo proximal. Por lo tanto, la presencia del FGF-23 per-

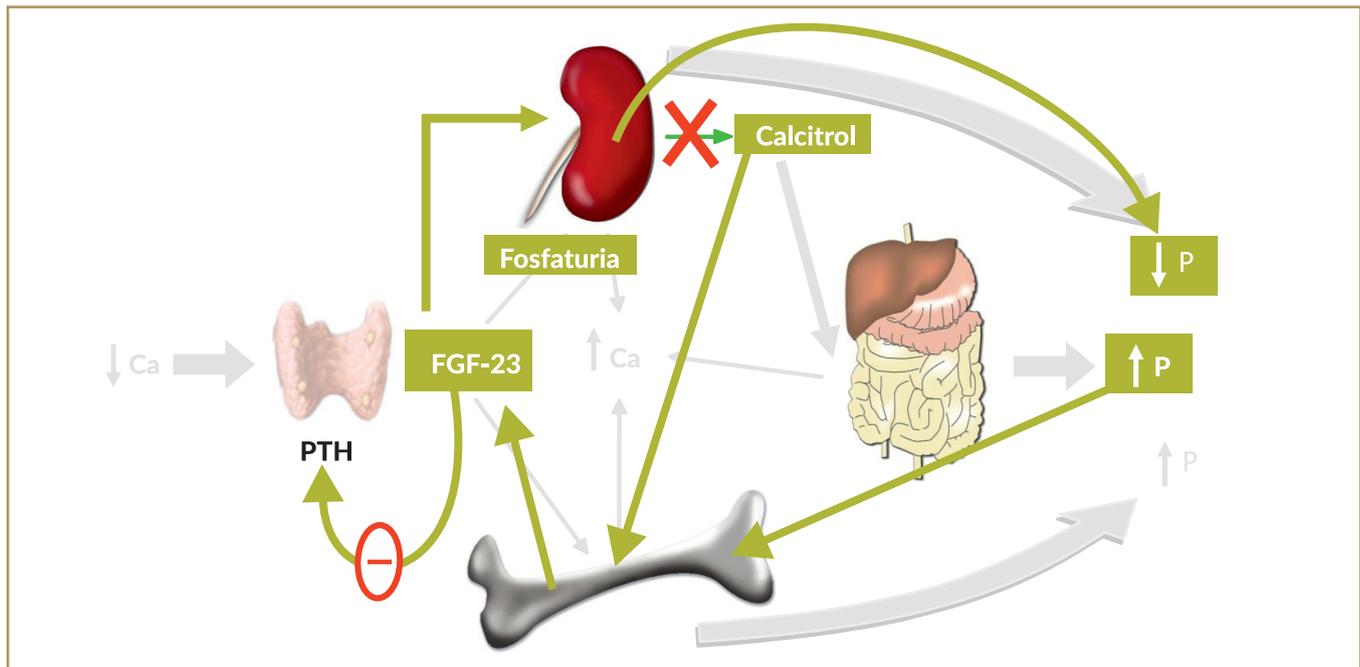
Figura 1. Regulación de hipercalcemia y fosfatúria por la hormona paratiroidea y el calcitriol.



Ca: calcio; P: fosfato; PTH: hormona paratiroidea.



Figura 2. Papel del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) sobre la hipercalcemia y la fosfaturia.



Ca: calcio; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea

mite que se restaure el Ca extracelular sin que ocurra acumulación de P. El FGF-23 también reduce la producción de PTH, un efecto que desaparece si existe un exceso de proliferación de las células paratiroides, como en el caso del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes con enfermedad renal.

Este efecto de FGF-23, dirigido a prevenir una acumulación de fósforo, no tendrá lugar si el calcio sérico no se restablece a la normalidad. Tanto experimentos realizados en animales como datos obtenidos en pacientes^{2,3} demuestran que la hipocalcemia inhibe la producción del FGF-23.

El enfermo renal y “la carga renal de P”

Desde las primeras etapas de la enfermedad renal crónica (ERC), se desarrolla hiperparatiroidismo secundario (HPTS)^{4,5}, el cual es parte fundamental del síndrome CKD-MBD (*chronic kidney disease-metabolic bone disease*)⁶. Este síndrome incluye alteraciones en el metabolismo mineral y óseo, además de daño vascular causado principalmente por calcificaciones en la capa media de la pared vascular.

Una moderada reducción de la función renal causa un aumento en la carga renal de P; es decir, la excreción urinaria de P ha de mantenerse constante para eliminar el P ingerido, a pesar de que se haya reducido la filtración glomerular (que es proporcional a la disminución de la función renal). Con una función renal normal, una gran cantidad de fósforo filtrado se reabsorbe por el túbulo proximal; si se reduce el número total de nefronas, cada una de las nefronas restantes tiene que aumentar la excreción urinaria de fósforo y lo hace reduciendo la reabsorción tubular de fósforo. A su vez, el aumento en la carga renal de fósforo estimula la producción del FGF-23 el cual reduce la reabsorción tubular de fósforo, evitando su acumulación. Además, el FGF-23 reduce los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, lo que conlleva a una disminución de la absorción intestinal de Ca, razones suficientes para que se estimule la producción y la secreción de PTH, así como el desarrollo de hiperplasia de las paratiroides. El aumento en la carga tubular de fósforo y la reducción progresiva en el filtrado glomerular causan una reducción de la expresión renal de Klotho lo cual genera resistencia a la acción del FGF-23⁷, por lo que la producción del FGF-23 ha de incrementarse para



mantener el efecto fosfatúrico; consecuentemente, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el nivel de Ca disminuyen aún más y se perpetúa el hiperparatiroidismo. Todas estas adaptaciones pueden conseguir que el nivel de P no aumente, pero el precio a pagar es caro, ya que todos los cambios hormonales observados favorecen la enfermedad cardiovascular y tienen efecto pernicioso sobre el metabolismo y la densidad del hueso.

Si la función renal es normal, el aumento en el FGF-23 causa una reducción en la producción de PTH, pero, a medida que se desarrolla la hiperplasia paratiroidea, hay una reducción en los receptores paratiroideos FGFR (receptores del FGF) y Klotho, que previenen cualquier efecto inhibitor del FGF-23 sobre el desarrollo de esta hiperplasia⁸ (Figura 2).

En la fase 4 de la enfermedad renal crónica (ERC-4), el número de nefronas se reduce hasta el punto de que los incrementos del FGF-23 y la PTH ya no son capaces de aumentar la excreción renal de fosfato lo suficiente como para prevenir la hiperfosfatemia, que a estas alturas suele estar ya asociada a hipocalcemia; simplemente no hay suficientes nefronas. La hiperfosfatemia estimula directamente la secreción de la PTH y perpetúa la hiperplasia paratiroidea. Estudios recientes han demostrado que un alto nivel de P promueve directamente la activación del receptor del sensor de calcio⁹, un mecanismo por el cual el P alto estimula la secreción de la PTH.

Otro efecto importante de la hiperfosfatemia es la generación de resistencia esquelética a la acción calcémica de la PTH¹⁰, que contribuye a que persista la hipocalcemia que mantiene la PTH elevada y la hiperplasia paratiroidea. Cuando el enfermo necesita terapia renal sustitutiva por ausencia de función renal, la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es muy baja y las consecuencias son la hipocalcemia y el progreso de la hiperplasia paratiroidea (Figura 3).

La Figura 3 muestra los cambios que acontecen en el riñón para mantener la concentración de P sérico en situación de ERC. El descenso del filtrado glomerular, es decir, la disminución del número de nefronas funcionales, se acompaña de una disminución de la reabsorción proximal de P aumentando la carga tubular distal de P por nefrona. En condiciones normales (Figura 3A) de todo el P filtrado (5.770 mg al día), se reabsorbe aproximadamente el 86% y se

excreta una cantidad de P que coincide con el fósforo absorbido en el intestino y de esta forma se mantiene el balance de P. En estas circunstancias, teóricamente, por cada uno de los túbulos distales circula aproximadamente 0,4 μg de P al día (Figura 3B). Cuando la función renal desciende a un 40% (ERC-3) los niveles séricos de P suelen ser normales, porque la reducción del P filtrado se compensa con una disminución de la reabsorción tubular de P, que ocurre gracias a la acción del FGF-23 y la PTH.

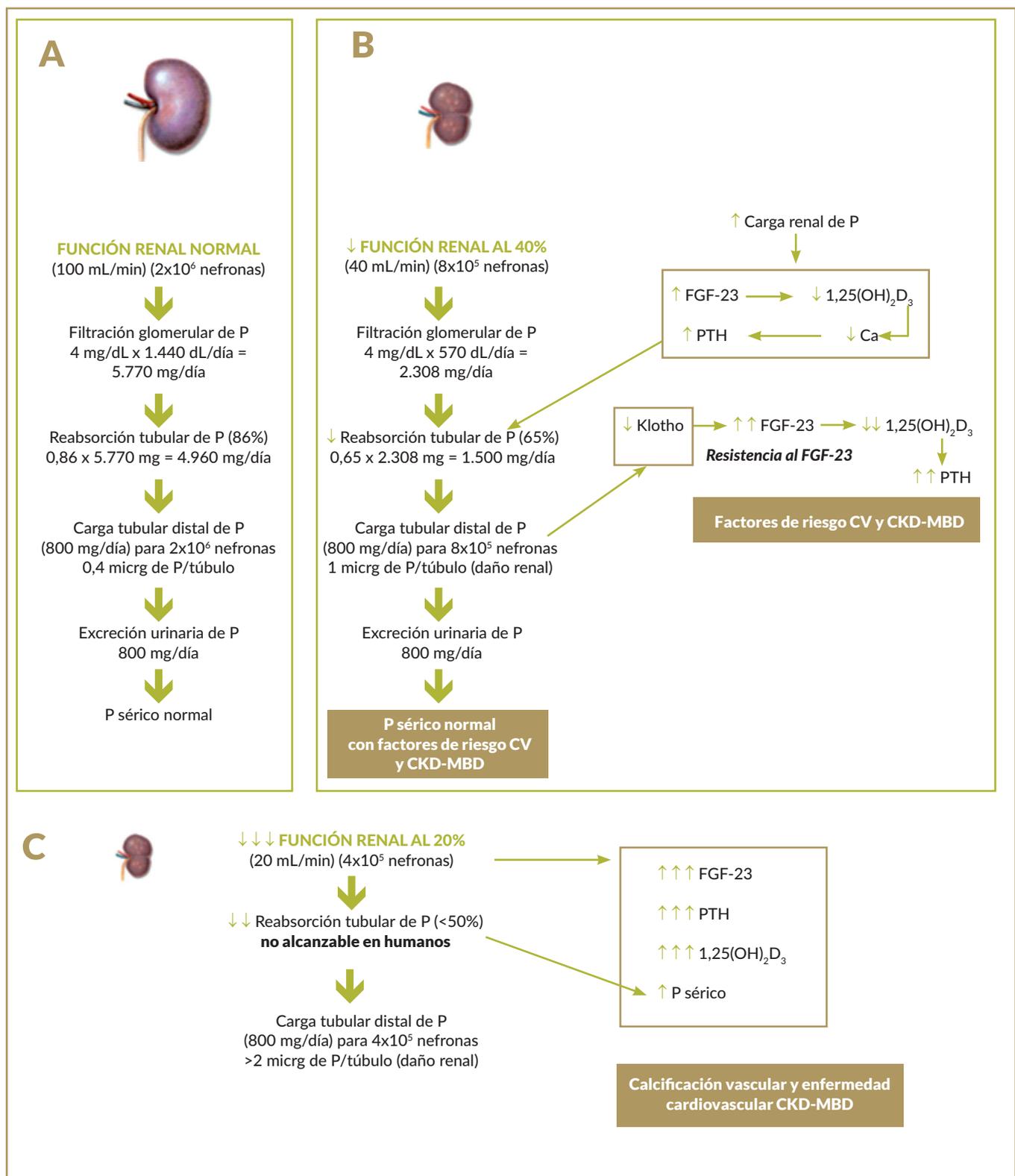
Los mecanismos exactos que estimulan al osteocito a aumentar la producción del FGF-23 no se conocen todavía. Efectivamente, el nivel sérico de P se mantiene normal, pero, para conseguirlo, la carga de P por el túbulo distal tiene que aumentar a 1 $\mu\text{g}/\text{día}$ para llegar a excretar la misma cantidad de P absorbido en el intestino. Este mecanismo compensador se deteriora progresivamente, porque el aumento de la carga tubular de P produce deterioro renal y reduce la expresión tubular de Klotho, correceptor del FGFR necesario para que actúe el FGF-23; por lo tanto, hay resistencia a la acción del FGF-23 y se necesita más FGF-23 para que se mantenga la fosfaturia. Además, el exceso de FGF-23 disminuye más aún el calcitriol y, en consecuencia, el hiperparatiroidismo progresa. Este incremento del FGF-23 y la PTH y la disminución de calcitriol se relaciona con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, un mayor riesgo de calcificación vascular y una alteración del metabolismo mineral.

Cuando la ERC avanza (Figura 3C) y hay una reducción marcada del número de nefronas funcionales, la capacidad de disminuir la reabsorción de P ya no es suficiente para mantener la fosfaturia y, por lo tanto, aumenta el P sérico y sus complicaciones asociadas, como la calcificación vascular. En este estado, la carga tubular de P se acerca a 2 μg de P por túbulo, que produce un daño progresivo renal y se asocia a un marcado empeoramiento de CKD-MBD, que incluye alteraciones del metabolismo mineral, deterioro óseo, enfermedad cardiovascular y un aumento de la mortalidad.

Las modificaciones en el FGF-23, la PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, Klotho, la hiperfosfatemia y la hipocalcemia, son elementos fundamentales en la generación de la CKD-MBD. En enfermos renales, la hiperfosfatemia se asocia a eventos y mortalidad cardiovascular;



Figura 3. Cambios en la homeostasis del fósforo con la función renal.



$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: 1,25 dihidroxicolecalciferol; CV: cardiovascular; Ca: calcio; CKD-MBD (*metabolic bone disease*): alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la enfermedad renal crónica; Enf.: enfermedad; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; P: fosfato; PTH: hormona paratiroidea.



e incluso en la población general, niveles elevados de P dentro del rango normal se asocian a mortalidad^{11,12}. Además, el aumento de excreción renal de P, presumiblemente por mayor ingesta y absorción intestinal de P, se asocia también a mayor mortalidad. Incluso se ha demostrado que una mayor excreción renal de P se asocia a un más rápido deterioro de la función renal¹³. Son, por lo tanto, razones suficientes para preocuparse del control de P en el enfermo renal antes de que se produzca hiperfosfatemia, que sería una clara expresión de que los mecanismos de adaptación han sido sobrepasados.

En este manuscrito, se expone el conocimiento actual acerca de la homeostasis del fósforo y su relación con el FGF-23 y Klotho en condiciones fisiológicas y de ERC.

Balance de fósforo

El P es un elemento químico implicado en los procesos bioquímicos más importantes de la célula, como son la generación y la transferencia de energía, la formación de macromoléculas o la señalización celular. Una correcta homeostasis del P es crucial, por tanto, para mantener la vida.

La concentración normal de P sérico es 2,5 y 4,5 mg/dL (de 0,81 a 1,45 mmol/L). El contenido total de P en el organismo es de 700-800 g, de los cuales el 85% se encuentra en el hueso mineralizado, principalmente en forma de cristales de hidroxapatita. El 15% restante se distribuye en el líquido intracelular y extracelular como compuesto inorgánico o formando parte de macromoléculas, como fosfolípidos o fosfoproteínas. En sangre, el fósforo puede circular de tres formas diferentes: ionizado (55%), unido a proteínas (10%) o formando complejos con sales de sodio, calcio y/o magnesio (35%).

En individuos con función renal normal, existe un balance neutro de P. La ingesta diaria de fósforo es aproximadamente 1.200 mg/día y la absorción intestinal es alrededor de 800 mg, pero varía en función de la fuente de fósforo; si es P orgánico, se absorbe un 30-65%, y si es P inorgánico, un 90-100%¹⁴. Además, la absorción de fósforo depende tanto del transporte

pasivo paracelular, relacionado con la concentración en la luz intestinal (la cual aumenta tras la ingesta), como del transporte activo, que es estimulado por el calcitriol. La absorción de P se produce en el intestino delgado, fundamentalmente en el yeyuno.

Para mantener un balance neutro, el P absorbido en el intestino ha de ser excretado en la orina. A nivel renal, se filtra una gran cantidad de P, el 70-80% se reabsorbe en el túbulo proximal, mientras que el 20-30% restante se reabsorbe en el túbulo distal. En el hueso, el P que se incorpora se usa para su mineralización, la cual está en equilibrio con el P, que sale del hueso hacia el espacio extracelular como resultado de la resorción ósea¹⁵.

Existen varias hormonas que intervienen en la homeostasis del P y actúan a nivel renal intestinal y óseo:

- A nivel renal, la PTH actúa en el túbulo proximal, donde promueve la reabsorción de Ca y además estimula la fosfaturia, disminuyendo los cotransportadores de sodio-fosfato (Na-Pi 2a y Na-Pi 2c), promoviendo su internalización y reduciendo con ello la reabsorción del P filtrado¹⁶. La PTH además estimula la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa, encargada de sintetizar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el riñón¹⁴.
- Los efectos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ están mediados por la unión al receptor nuclear específico de vitamina D (VDR)¹⁷. En el intestino, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula la expresión del cotransportador Na-Pi 2b e incrementa la absorción intestinal de P. Además, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ suprime la síntesis de la PTH y favorece la producción del FGF-23^{14,17}.
- A su vez, el aumento de P estimula la producción del FGF-23, que suprime la producción de calcitriol¹⁴; y además es posible que exista un efecto directo de inhibición del P sobre la actividad 1α -hidroxilasa que produce el calcitriol.
- El aumento de la ingesta de P estimula a los osteoblastos maduros y a los osteocitos a producir FGF-23, el cual incrementa la fosfaturia a través de la reducción de la reabsorción de P en el túbulo proximal mediante la inhibición de los transportadores de Na-Pi¹⁸. El FGF-23 también disminuye la síntesis y aumenta la metabolización de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, reduciendo consecuentemente la absorción intestinal de P¹⁹.



En la ERC avanzada, se altera la homeostasis del fósforo, debido a un descenso marcado de la excreción urinaria de P²⁰ que conduce a hiperfosfatemia. Como ya se ha comentado anteriormente, en fases más tempranas de la ERC, se activan mecanismos compensadores dirigidos a promover la excreción de fósforo, como son el desarrollo de hiperparatiroidismo y el aumento del FGF-23²⁰. Cuando estos mecanismos fracasan, se produce un balance positivo de fósforo que se asocia con la calcificación vascular y de tejidos blandos.

Para evitar los efectos perjudiciales del exceso de fósforo, los pacientes con ERC deben reducir la ingesta de P con precaución de no producir malnutrición; esto se consigue disminuyendo sobre todo la ingesta de P inorgánico, que es fácilmente absorbido por el intestino²¹. Como se comentará más adelante, a menudo, esto no es suficiente, sobre todo en la ERC avanzada, y se hace necesaria la administración de captadores de fósforo que disminuyan la absorción intestinal de P.

Se sabe que el exceso en la producción del FGF-23 de forma primaria ocurre también en el raquitismo hipofosfatémico o en la osteomalacia inducida por un tumor. Estas son situaciones que se asocian con pérdida renal de P e hipofosfatemia. Por el contrario, el defecto primario de la producción del FGF-23 puede encontrarse en pacientes con calcinosis tumoral con aumento del P sérico y depósitos de calcio en partes blandas. En estos casos, existe una mutación del gen que codifica la proteína GALNT3 (acetil- α -D-galactosamina transferasa 3), que regula la glicosilación del FGF-23 y que favorece el *cleavage* o rotura de la proteína antes de secretarse, anulando su capacidad funcional.

Eje FGF-23/Klotho

El control del P necesita del FGF-23 que es generado en el hueso (osteoblastos maduros y osteocitos) y que actúa en el riñón modulando la reabsorción tubular de P²². El funcionamiento correcto de este mecanismo requiere la sincronización de las vías de señalización entre glándula paratiroides, el riñón y el hueso, órganos implicados en la regulación del

metabolismo mineral^{5,23-25}. Para ejercer su acción en el riñón, el FGF-23 necesita su receptor FGFR1 y el correceptor Klotho. A continuación, se describe con detalle la estructura del FGF-23 y Klotho y cómo se produce la señalización.

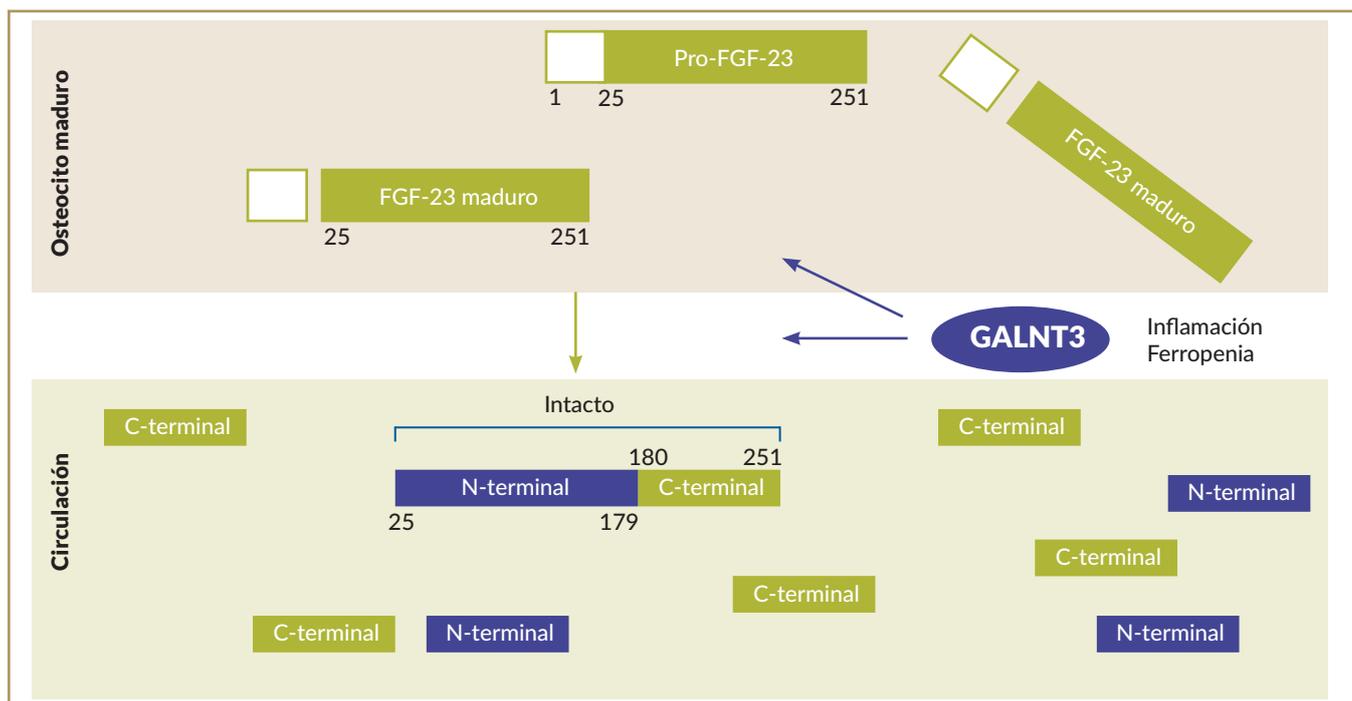
Origen y estructura del FGF-23

La familia de factores de crecimiento fibroblástico la conforman 22 proteínas (desde el FGF1 hasta el FGF23, exceptuando al FGF15, que no existe en humanos). Todos los FGF están estructural y evolutivamente relacionados, ya que derivan del mismo gen ancestral *FGF13-like protein*²⁵. Los FGF poseen diferentes funciones biológicas, como son la regulación del desarrollo embrionario, la organogénesis o el control del metabolismo energético²⁶. La familia de FGF se divide en siete subfamilias filogenéticas, que componen a su vez tres grupos de acuerdo a su mecanismo de acción: intracelular (autocrinos), extracelular (paracrinos) y endocrino (hormonal)²⁷. Todas las proteínas FGF de naturaleza endocrina (entre ellos FGF-23) requieren de la existencia de cofactores que medien su acción a través de sus receptores (FGFR) para desarrollar su efecto sobre diferentes órganos²⁸.

El FGF-23 es una glicoproteína compuesta por 251 aminoácidos, con un peso molecular de 32 kilodaltons (kDa). La proteína madura conserva una porción N-terminal (20 kDa) y un fragmento COOH-terminal (c-terminal, 12 kDa) capaz de interactuar con Klotho, el cual actúa como cofactor de FGFR²⁹ (Figura 4). De forma fisiológica, la forma intacta de FGF-23 (iFGF-23) puede ser degradada hacia la forma c-terminal. Para que el iFGF-23 no se degrade a fragmentos c-terminales de FGF-23 (cFGF-23), necesita de una glicosilación en la región comprendida entre los aminoácidos 176-179. La enzima uracilo difosfato galactosil (UDP-Galactosiltransferasa) transfiere residuos de N-acetil-galactosamina a la proteína, evitando con ello la escisión proteolítica por parte de proteasas conocidas como PHEX (*phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked*) o FAM20C.



Figura 4. El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) es producido principalmente en osteoblastos maduros y osteocitos.



FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; GALNT3: acetil- α -D-galactosamina transferasa 3.

Por tanto, a nivel sistémico, el FGF-23 puede circular en sangre de dos formas distintas: de forma intacta (iFGF-23), que conserva sus funciones biológicas, y en forma de COOH-terminal o cFGF-23 (Figura 4), que no parece desarrollar por sí sola actividad fosfatúrica. En la forma intacta, el extremo c-terminal resulta esencial para la interacción con el cofactor α -Klotho y promover la fosfatúria³⁰. La medición de ambas isoformas (iFGF-23 y cFGF-23) permite valorar si el proceso de proteólisis es más o menos activo y relacionarlo con la fosfatemia y la fosfatúria²⁹. Actualmente, se recomienda la medición de ambas isoformas, debido a la relativa baja correlación entre sus niveles circulantes, que podría estar explicado por variaciones en la actividad de proteasas endógenas o inhibidores de la proteólisis del FGF-23.

La molécula está compuesta por una región de 24 aminoácidos (recuadro blanco), una región N-terminal de GALNT3 permite la liberación de ²⁵-FGF-23-²⁵¹ maduro a la circulación, donde el FGF-23 circula en dos isoformas medibles, iFGF-23 y cFGF-23. En algunas circunstancias, como en estados

de ferropenia o inflamación, la glicosilación del FGF-23 puede producirse dentro del osteocito.

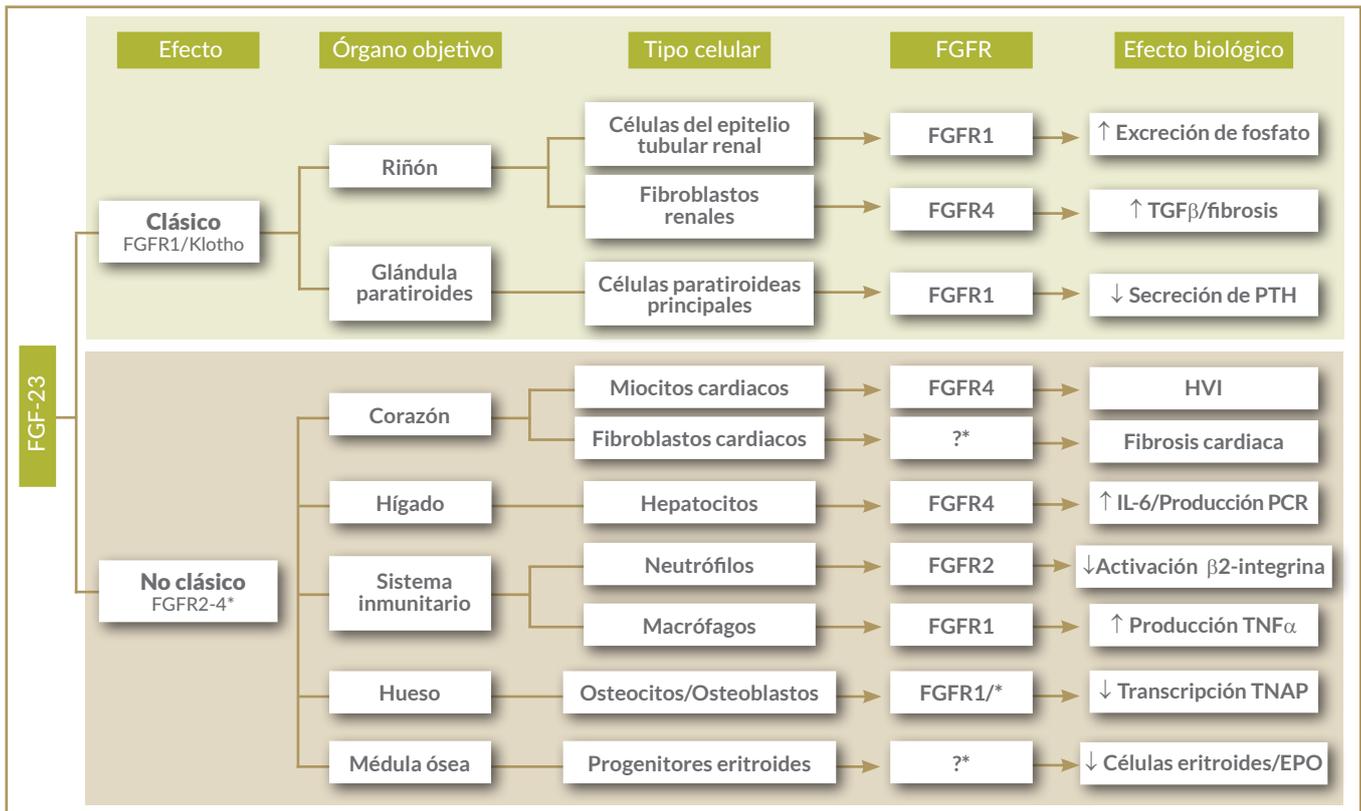
Klotho y receptores FGFR

En general, se acepta que la familia FGF con funciones endocrinas necesita la presencia de cofactores que faciliten su unión al FGFR³¹. En el caso de FGF-23, su cofactor es α -Klotho (Klotho) aumentando su afinidad con los FGFR hasta 20 veces³⁰. Evidencias recientes han mostrado sin embargo que la acción del FGF-23 sobre algunos órganos podría ser independiente de su unión a Klotho (Figura 5)³². Los receptores de FGF están codificados por cuatro genes diferentes, FGFR1-FGFR4²⁶ y requieren correceptores que incrementen su afinidad por los diferentes FGFR. Tras su unión, el complejo FGFR/Klotho inicia la activación de proteínas intracelulares como PLC o STAT²⁵.

Klotho codifica una proteína transmembrana expresada predominantemente en el riñón, aunque



Figura 5. Efectos del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) sobre diferentes órganos.



*?: presumiblemente independiente de Klotho; EPO: eritropoyetina; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; FGFR: receptores del factor de crecimiento fibroblástico; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IL-6: interleucina-6; PCR: proteína C-reactiva; PTH: hormona paratiroidea; TGFβ: factor transformador de crecimiento beta; TNAP: transcripción de la fosfatasa alcalina no específica; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

también se expresa en la glándula paratiroides y en el epitelio de los plexos coroideos a nivel cerebral, entre otros³³. La importancia de Klotho para el riñón ha sido demostrada; la disminución de la expresión renal de Klotho es un biomarcador precoz de ERC, de su progresión y de sus complicaciones a largo plazo. Del mismo modo, se ha documentado que la disminución de la expresión renal de Klotho determina una resistencia a la acción de FGF-23, lo cual se traduce en hiperfosfatemia y calcificaciones vasculares²⁵.

Klotho es una proteína de aproximadamente 130 kDa, que está constituida por dos dominios extracelulares Klotho (KL1 y KL2), un dominio transmembrana y otro citosólico más pequeño. Además de esta forma transmembrana de Klotho, existe un Klotho soluble, el cual puede ser generado a través de una rotura proteolítica promovida por secretasas que liberan los dominios extracelulares de Klotho³⁴. La forma

soluble y circulante de Klotho (sKlotho) actúa como factor humoral, regulando múltiples glucoproteínas a través de receptores de membrana desconocidos hasta el momento.

Respecto a los receptores de FGF, también ha sido demostrado que son susceptibles de ser alterados durante la ERC; esto afectaría a la traducción de la señal inducida por el FGF-23 y Klotho y, por tanto, sobre su actividad. Se ha observado que, a nivel paratiroideo, en la ERC, el hiperparatiroidismo secundario que lleva asociado la hiperplasia de las paratiroides, promueve un descenso en la expresión del complejo FGFR1/Klotho, causando una pérdida de la inhibición en la secreción de PTH ejercida por el FGF-23⁸. Además, la ERC favorece la producción de la fosfatasa dual específica (DUSP) que ocasiona la defosforilación de *Extracellular Related Kinases* (ERK1/2), que contribuye a la resistencia a la acción de FGF-23 sobre



la glándula paratiroides en estados de uremia³⁵. A nivel renal, la excesiva excreción de fósforo reduce la expresión de Klotho a través de la activación de la vía Wnt/ β -catenina⁷, al tiempo que el exceso de FGF-23 incrementa la expresión de FGFR1.

Regulación y funciones de FGF-23 y Klotho

Son varios los factores asociados con la regulación de FGF-23. La vitamina D, el calcio, la PTH o el propio fósforo participan activamente en la regulación del complejo FGF-23/Klotho y, por tanto, en la excreción de fósforo^{36,40}.

Vitamina D

El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es uno de los principales reguladores del FGF-23. La administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ exógeno produce un incremento del FGF-23 tanto en ratones como en humanos³⁶. El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementa la absorción intestinal de P y Ca y regula la producción del FGF-23 a través de la sobreexpresión de VDR, independientemente de los niveles de Ca y P³⁶. También es conocido que la conversión a nivel óseo de calcidiol a calcitriol aumenta la producción del FGF-23³⁷.

Respecto a Klotho, se sabe que el promotor del gen Klotho contiene elementos de respuesta a VDR, por lo que el calcitriol se postula como un elemento útil para incrementar la expresión de Klotho. Esto ha sido confirmado en experimentos *in vitro*³⁸ y en modelos animales en los que la administración de calcitriol durante cinco días previno el descenso de Klotho inducido por nefrectomía 5/6⁷.

Un hecho que debe ser considerado es que el paciente con ERC avanzada e HPTS con hipocalcemia es comúnmente tratado con calcitriol o paricalcitol, que incrementa los niveles de Ca y desciende la PTH, pero también producen un incremento en la absorción de fósforo y de los niveles de FGF-23 que se asocian con calcificación vascular e hipertrofia de ventrículo izquierdo respectivamente³⁹.

Fósforo

En sujetos sanos y en enfermos con ERC, la exposición prolongada a una dieta alta en P se asocia a un incremento del FGF-23^{40,41}. En pacientes con ERC, esto se magnifica cuando los niveles de P son superiores a 4,5 mg/dL⁴¹. Por el contrario, en pacientes en hemodiálisis, el descenso de P sérico se asocia con un descenso de hasta el 60% en los niveles de iFGF-23³.

Por el momento, los mecanismos por los cuales el hueso reconoce el exceso de P y que conllevan al incremento del FGF-23 son desconocidos. La activación de la ruta Wnt/ β -catenina y la inflamación están relacionados con este aumento del FGF-23⁴². Datos recientes apuntan la posibilidad de que las calciproteínas puedan modular la producción del FGF-23. Las calciproteínas son nanopartículas que se generan espontáneamente y están compuestas por fosfato cálcico unido a la proteína sérica fetuina-A. Estas calciproteínas pueden dispersarse de forma coloidal y tienen capacidad para promover la señalización en osteoblastos *in vitro*, aumentar las concentraciones de Ca o P en presencia de fetuina-A e inducir la expresión del FGF-23³⁴. Ciertamente no hay evidencias de la existencia de proteínas de membrana a modo de receptor capaces de explicar cómo la célula "mide" la concentración de P⁴³.

Tampoco existen muchos estudios dirigidos a evaluar si el P modifica los receptores del FGF-23 durante la progresión de la ERC. El estudio realizado por Muñoz-Castañeda *et al.*⁷ mostró, en modelos experimentales, animales en los que, a nivel renal, un exceso del FGF-23 promovió la expresión de FGFR1, mientras que no modificó la expresión renal del correceptor Klotho. Sin embargo, en este mismo estudio, se demostró que la sobrecarga tubular de P redujo la expresión renal de Klotho, mientras que no tuvo efectos sobre el FGFR1. *In vitro*, en células renales HEK-293, observaron que el exceso de P reducía también la expresión de Klotho. Este efecto fue mediado por la activación de la ruta Wnt/ β -catenina, de manera que la inhibición de la vía Wnt con DKK-1 previno el descenso de Klotho inducido por el exceso de P. Este estudio refleja que el exceso de P conduce a una resistencia al FGF-23⁷. Este hecho, además, puede estar ocurriendo ya en los estadios iniciales de la ERC. De hecho, en ratas con heminefrectomía, el



exceso de fósforo produce a nivel tubular estrés oxidativo, que se relaciona con un descenso de Klotho. Por tanto, en base a estos estudios, cabe la posibilidad de plantear la hipótesis de que reducir el exceso de fósforo desde el inicio de la ERC podría contribuir a prolongar la expresión renal de Klotho y, con ello, favorecer la fosfaturia y evitar la hiperfosfatemia.

Calcio y PTH

Los niveles elevados de PTH favorecen la producción del FGF-23 en osteoblastos⁴⁴. A su vez, en paratiroides normales, el FGF-23 inhibe la producción de PTH. Sin embargo, en el hiperparatiroidismo secundario, las células paratiroides reducen la expresión de FGFR1 y Klotho, imposibilitando la acción inhibitoria del FGF-23.

En animales sometidos a paratiroidectomía y que posteriormente recibieron la PTH exógena, se observó un incremento significativo del FGF-23. De forma directa, la PTH incrementa la expresión del receptor huérfano nuclear (NURR1) que promueve la producción del FGF-23^{45,46}. En pacientes en diálisis, algunos estudios han demostrado la existencia de una correlación entre los niveles circulantes del FGF-23 y la PTH, sin embargo, es probable que este efecto se vea enmascarado por el efecto predominante de calcio y fósforo sobre la glándula paratiroides⁴⁷.

El calcio también regula los niveles circulantes del FGF-23^{2,56}. En animales con función renal normal, la estimulación del FGF-23 por P es abolida cuando los niveles de calcio descienden por debajo de 8 mg/dL⁴⁸. En ratas modificadas por ausencia de VDR, los niveles del FGF-23 incrementan tras una dieta de alto contenido en calcio, sugiriendo que el efecto del calcio sobre la producción del FGF-23 es independiente del VDR⁴⁹. Por el contrario, la hipocalcemia inhibe la producción del FGF-23, quizás para que con el FGF-23 descendido no se inhiba la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y se evite la hipocalcemia². Tanto estudios experimentales² como en pacientes en diálisis sugieren que el efecto del calcio sobre la producción del FGF-23 se hace más patente cuando los niveles de fósforo se encuentran dentro del rango de normalidad³.

Inflamación y ferropenia

La inflamación promueve, de forma directa, la producción del FGF-23. Este efecto es variable, dependiendo de si el proceso inflamatorio es agudo o crónico. Se ha demostrado en animales que el proceso inflamatorio agudo se asocia tanto con el incremento de la producción del FGF-23 como con su proteólisis; es decir, existen niveles circulantes de cFGF-23 elevados, mientras que los de iFGF-23 se mantienen sin cambios⁵⁰.

No se debe ignorar que la hiperfosfatemia estimula la producción de citocinas inflamatorias y esta a su vez disminuye los niveles de calcitriol, uno de los antiinflamatorios endógenos más potentes⁵¹. El proceso inflamatorio crónico se asocia a un incremento simultáneo de ambas moléculas, iFGF-23 y cFGF-23⁵⁰ y favorece una disminución en la densidad mineral ósea mediada por una resorción ósea desmesurada⁵². Por otra parte, el FGF-23, actúa sobre los receptores FGFR4 e induce la producción y liberación de citocinas inflamatorias a nivel hepático⁵³.

También se ha sugerido que el proceso inflamatorio incrementa la producción del FGF-23 de forma indirecta, por producir deficiencia de hierro. Este déficit, bien sea real o funcional, se ha asociado no solo al incremento en la producción del FGF-23 sino también a su proteólisis⁵⁴. La ferropenia, al igual que la interleucina-1 β (citocina proinflamatoria), promueve el incremento del factor inductor de hipoxia-1 α (HIF-1 α), que actúa a nivel de osteoblastos y osteocitos, promoviendo la producción del FGF-23⁵⁰. La corrección de la ferropenia podría incrementar la producción de la isoforma intacta del FGF-23. En dos ensayos clínicos aleatorizados en mujeres con anemia ferropénica asociada a hemorragia uterina, se observó que el uso de hierro carboximaltosa se asoció al incremento de iFGF-23 comparado con el ferumoxytol y el hierro isomaltosa⁵⁵. Del mismo modo, se ha reportado que este incremento del FGF-23, promovido por el suplemento de hierro carboximaltosa, puede generar hipofosfatemia severa como consecuencia de la excesiva fosfaturia promovida por el FGF-23. El mecanismo de este efecto es aún desconocido.



Eritropoyetina

El FGF-23 se relaciona de forma bidireccional con la eritropoyetina (EPO). De esta manera, la EPO, tanto endógena como exógena, no solo incrementa la transcripción del FGF-23, sino también su proteólisis⁵⁶. Por otro lado, el FGF-23 inhibe la producción de EPO en la médula ósea⁵⁷. Si la administración de EPO al enfermo con ERC promueve la degradación del FGF-23 intacto, este podría conducir a una menor excreción renal de fosfato.

Adiponectina

Existen datos que sostienen la conexión entre el metabolismo energético y el mineral. Se ha observado que, en la ERC, existen niveles elevados de adiponectina. Esta citocina secretada por los adipocitos estimula la oxidación de ácidos grasos, disminuye los triglicéridos en plasma y activa el metabolismo de la glucosa, aumentando la sensibilidad a la insulina. La adiponectina tiene también efectos a nivel óseo, reduciendo la producción del FGF-23, disminuyendo la densidad mineral ósea y la excreción renal de calcio. Además, favorece la disminución en la expresión renal de α -Klotho mediado por receptores 1 de adiponectina⁵⁸.

Insulina

Un dato interesante en torno a la relación del FGF-23 con la insulina es que, en pacientes con déficit de insulina, la carga oral de glucosa reduce la concentración plasmática del FGF-23⁵⁹. De esta manera, se sugiere que la insulina podría relacionarse con la bajada del FGF-23. Esto puede ser corroborado en pacientes con diabetes *mellitus*, en donde se observan altos niveles del FGF-23. Esta relación también ha sido documentada en estudios *in vitro* con células UMR106, en donde ha sido demostrado que tanto la insulina como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) disminuye los niveles del FGF-23 por inhibición de FOXO1 (*transcription factor forkhead box protein O1*)⁶⁰. Además, la producción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del FGF-23 en UMR106

incrementa si se incuban con glucosa elevada; este efecto desaparece si se añade al cultivo inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*)⁶¹.

Dicha información debe ser igualmente considerada por los nefrólogos, a fin de tener en cuenta los cambios en la fosfaturia promovidos por el desarrollo de la diabetes.

Aldosterona

El FGF-23 regula la expresión del cotransportador sodio/cloro (NCC) a nivel del túbulo distal que favorece la reabsorción tubular de sodio a través de la vía de estimulación clásica mediada por el FGFR1/Klotho/ERK. Por tanto, el FGF-23 se ha asociado a la regulación del sodio, a la sobrecarga de volumen y a la aparición de hipertensión arterial⁶². La aldosterona promueve la secreción del FGF-23⁶³, y este a su vez incrementa la expresión y secreción de angiotensina II en cardiomiocitos⁶⁴.

FGF-23 y su efecto en diferentes órganos

Los receptores del FGF-23 se expresan en un amplia variedad de órganos. A continuación, se resumen brevemente los efectos del FGF-23 en los diferentes órganos. Estos efectos han sido divididos en efectos clásicos y no clásicos, según correspondan o no con la existencia o ausencia de Klotho y del tipo de FGFR expresado por el órgano objetivo (Figura 5).

Efectos clásicos del FGF23

- **Riñón:** a nivel renal, el principal efecto fisiológico del FGF-23 es la disminución de la reabsorción de P19 y la disminución de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁶⁵.
- **Glándula paratiroides:** el FGF-23 inhibe la producción y secreción de la PTH⁶⁵. Sin embargo, en sujetos con ERC y HPTS, se disminuye la expresión de Klotho y el FGFR1 en las paratiroides, y el FGF-23 no puede actuar⁸. Es probable



que existan otros mecanismos inhibidores de la acción del FGF-23 sobre la glándula paratiroides independientes de Klotho, como por ejemplo, los mediados por la vía del factor nuclear de células T activadas (NFAT) dependiente de calcineurina, que podría jugar un papel fundamental en la persistencia del HPTS en pacientes con ERC sometidos a trasplante renal⁶⁶.

Efectos no clásicos del FGF23

- **Corazón:** el FGF-23 afecta directa e indirectamente al funcionamiento del tejido cardiaco. De forma indirecta, promueve el incremento y la progresión de las comorbilidades asociadas a la ERC, como hipertensión o aterosclerosis. Directamente, se ha observado un efecto del FGF-23 sobre la célula miocárdica. En la ERC, existe también una producción extraósea del FGF-23 en el miocardio, donde se ha visto que el FGF-23 interacciona con el FGFR4⁶⁷. Estos efectos del FGF-23 a través de FGFR4 son independientes de Klotho y favorecen la generación de hipertrofia celular, el remodelado cardiaco, fibrosis y el desarrollo de insuficiencia cardiaca³⁹. Se debe resaltar que el descenso de Klotho observado en la ERC también se asocia a daño cardiaco independiente de los niveles circulantes del FGF-23⁶⁸. Además, el FGF-23 se asocia con un incremento en la expresión de factores pro-fibróticos y de citocinas inflamatorias que expanden el daño miocárdico³². Se desconoce con precisión el mecanismo mediante el cual FGF-23 induce los cambios reseñados a nivel cardiaco, pero la evidencia actual sugiere que el FGFR4 interactúa directamente con PLC γ , la calcineurina y el NFAT³². También, se ha sugerido que el FGF-23 podría incrementar el riesgo de arritmias cardiacas⁶⁹. Es posible que todos estos efectos dependan de la existencia previa de ERC⁵³.
- **Hígado:** el FGF-23 estimula la producción hepática de la proteína C-reactiva y la interleucina-6. Estos efectos están también mediados por la participación del FGFR4/PLC γ /calcineurina y el NFAT⁷⁰. Es posible que el efecto del FGF-23 sobre los hepatocitos esté mediado por la acción sobre

las células de Kupffer, responsables en gran medida de la producción de citocinas inflamatorias a nivel hepático⁷¹.

- **Sistema inmunitario:** el FGF-23 es una variable que predice un mayor porcentaje de infecciones en pacientes con ERC⁷². El FGF-23 reduce la capacidad de respuesta de neutrófilos mediante la inactivación de citocinas y de β 2-integrinas responsables de la activación, la adhesión y la migración transendotelial de neutrófilos⁷². Además, el FGF-23 reduce la expresión de la molécula CD11b, disminuye la capacidad de quimiotaxis propia de los neutrófilos y regula la adhesión leucocitaria. También se pueden ver afectadas las células *natural killer*, los macrófagos, los granulocitos y las células de médula ósea³². El efecto del FGF-23 sobre células inmunitarias es independiente de Klotho y está principalmente mediado por activación del receptor FGFR2⁷³. Sin embargo, existen otros estudios en los que se sugiere un efecto del FGF-23 sobre monocitos y macrófagos mediado por la participación de FGFR3³².
- **Hueso:** cada vez más trabajos están aludiendo al efecto del FGF-23 sobre el hueso. Se ha documentado que altos niveles del FGF-23 actúan como un potente supresor de la transcripción de la fosfatasa alcalina no específica (TNAP), la cual es clave para la mineralización ósea⁷⁴. No se sabe si este efecto del FGF-23 sobre el hueso es o no dependiente de Klotho, los datos son contradictorios. Algunos trabajos han documentado que el FGF-23 suprime de forma directa la mineralización ósea mediante la activación del complejo FGFR1/Klotho⁷⁵. Recientemente, Carrillo *et al.* han observado que, durante la uremia, el exceso del FGF-23 promueve el incremento de DKK1, inhibidor endógeno de la ruta Wnt/ β -catenina, la cual contribuye a la pérdida de hueso encontrada en el paciente con ERC⁷⁶.
- **Otros:** otros efectos directos del FGF-23 sobre diferentes órganos han sido ya mencionados, como los desarrollados sobre el sistema inmune o la médula ósea con la producción de EPO. A nivel vascular, el FGF-23 se asocia con un descenso en la capacidad del endotelio para promover la



vasodilatación, especialmente en arterias periféricas⁷⁷. A nivel de calcificación vascular, existe cierta controversia y no está claro si el FGF-23 está implicado o no con el proceso de calcificación vascular^{78,79}. El Klotho circulante disminuye la entrada de P a la célula de músculo liso vascular, lo cual podría disminuir la calcificación vascular⁸⁰, pero no se sabe con precisión qué papel juega Klotho en este proceso de calcificación vascular. A nivel cerebral, se ha comprobado que, en ausencia de Klotho, el incremento del FGF-23 se asocia con la disminución de la densidad sináptica, lo que podría afectar al aprendizaje espacial y a la memoria⁸¹. En estudios animales, el incremento del FGF-23 se asocia a la disminución de la fuerza muscular⁸².

FGF-23 y Klotho en la ERC, su impacto clínico

Existe una asociación entre el FGF-23 y una mayor tasa de mortalidad y morbilidad, tanto en la población general como en pacientes con ERC⁸³. Actualmente, el FGF-23 se considera un biomarcador fiable de riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC⁸⁴. Este mayor riesgo se ve reflejado en un incremento de infarto agudo de miocardio, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva, infecciones y mortalidad por todas las causas asociado a FGF-23⁸³. Las evidencias más contundentes provienen de pacientes en diálisis en los que estos resultados se mantienen, aun teniendo en cuenta otros posibles factores de confusión que han sido incluidos en los análisis de los modelos estadísticos⁸⁵.

Más recientemente, estudios longitudinales muestran que los sujetos con un incremento progresivo del FGF-23 tienen el peor pronóstico⁸⁶. Es probable que gran parte de los efectos deletéreos asociados a FGF-23 puedan depender de otras variables como los niveles de Klotho, de tal forma que el efecto perjudicial del FGF-23 podría verse reducido cuando los niveles de Klotho se estabilizan⁸⁷. La medición del FGF-23 en conjunto con otras variables como Klotho y fósforo y el ajuste por variables con

poder demostrado de causar una mayor mortalidad podrán permitir conocer de forma más precisa los mecanismos subyacentes de esta asociación. Además, se tendrá que demostrar que la reducción del FGF-23, mediante distintas maniobras terapéuticas, se traduce en un descenso de la mortalidad.

Impacto clínico y aproximación terapéutica para el control del HPTS y el FGF-23

La aproximación terapéutica dirigida a la reducción de fósforo y el FGF-23 requiere entender que el FGF-23 ejerce funciones fisiológicas o clásicas, y que su incremento es inicialmente adaptativo. Una vez superado este incremento adaptativo, la elevación excesiva del FGF-23 podría promover el desarrollo de complicaciones (Figura 3), que, por tanto, lo posiciona también como posible diana terapéutica²⁸. Si bien se han desarrollado fármacos específicos para reducir de forma directa el FGF-23, estos no han sido valorados hasta el momento en pacientes con ERC, y se desconoce si, en el contexto de la ERC, el bloqueo total del FGF-23 es beneficioso. En este sentido, un estudio animal demostró que el bloqueo del FGF-23, en el contexto de insuficiencia renal, se asociaba al desarrollo de calcificaciones vasculares y a una mayor mortalidad, probablemente por el desarrollo de hiperfosfatemia⁸⁸. Por tanto, parece sensato que las intervenciones terapéuticas para reducir el FGF-23, de momento, deben ir dirigidas a hacer desaparecer los factores asociados a su incremento. A continuación, se describirá de forma resumida el estado actual de las estrategia para disminuir el FGF-23 y el HPTS:

- **Restricción de fósforo:** dieta. Las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sugieren que los niveles de fósforo deben tender a la normalidad⁸⁹. La concentración sérica de fósforo depende del balance entre la ingesta, su absorción intestinal, y la eliminación por la orina; y si no hay orina, por parte de la única forma de eliminación de P, la diálisis. Por lo tanto, no solo se debe incidir en reducir el consumo elevado



de alimentos ricos en fosfatos, sino también en la valoración de las fuentes. Las sales de fosfato inorgánico contenidas en aditivos muestran un mayor índice de absorción intestinal comparado con el fosfato de origen animal y vegetal⁹⁰. Todas las medidas dietéticas deben ir encaminadas a reducir la absorción de P sin reducir un aporte calórico y proteico adecuado para evitar la desnutrición, sin olvidar que la proteína, sobre todo la animal, es una fuente rica de fósforo.

- **Captore de fosfato:** inhiben la absorción de fósforo a nivel intestinal. A día de hoy, el captor ideal de fósforo continúa siendo una tarea pendiente para la práctica clínica diaria^{91,92}. De manera general, existen dos tipos de captore, aquellos con contenido cálcico y sin contenido cálcico:
 - **Captore con contenido cálcico:** todos contienen calcio en dos formas, carbonato y acetato. La guías clínicas KDIGO desaconsejan el uso indiscriminado de quelantes que contienen calcio⁹³. Con ello se evita la hipercalcemia, el desarrollo de calcificaciones vasculares y el incremento del FGF-23⁸⁹. La forma comercial de acetato de calcio/carbonato de magnesio ha demostrado no ser inferior al sevelámero en el control del fósforo sérico, sin apenas incrementar los niveles de calcio sérico. El efecto adicional del magnesio sobre la reducción de la PTH y la inhibición de la calcificación vascular podría ser también de gran utilidad en pacientes con ERC avanzada y en hemodiálisis⁹⁴.
 - **Captore sin contenido cálcico:** los pacientes que toman captore no cálcicos tienen menos mortalidad que los tratados con captore con contenido cálcico⁹⁵, probablemente por la asociación existente entre estos últimos y el desarrollo de calcificaciones coronarias⁹⁶. El sevelámero en particular, no solo ha demostrado controlar los niveles de fósforo sérico, sino que también reduce el tamaño de la glándula paratiroides y la proliferación celular asociada a la hiperfosfatemia⁹⁷. Asimismo disminuye los niveles del FGF-23 en pacientes con ERC⁹⁸. El carbonato de lantano ha demostrado reducir el fósforo sérico, la PTH⁹⁵ y el FGF-23^{99,100}. El estreñimiento es

uno de los fenómenos adversos que presenta, lo cual a veces reduce su adherencia.

- **Captore con contenido férrico:** recientemente han demostrado que disminuyen el fósforo sérico y el FGF-23 tanto en sujetos en diálisis como en ERC que no están aún en diálisis¹⁰¹. Algunos compuestos de esta familia de captore también favorecen el control de las alteraciones en el metabolismo del hierro y de la anemia asociada a la ERC¹⁰². El oxihidróxido sucroférrico¹⁰³, al igual que otros captore de P sin calcio^{99,100}, reduce los niveles circulantes del FGF-23.
- **Vitamina D y análogos:** el calcitriol y sus análogos disminuye la producción de PTH y la proliferación de células paratiroides por un mecanismo dependiente de VDR²³. Sin embargo, se debe tener prudencia con su uso para evitar la hipercalcemia y la hiperfosfatemia. Los niveles bajos de calcidiol favorecen la disminución de calcitriol. El calcitriol y sus análogos incrementan la expresión de CaSR y viceversa, el calcio actúa sobre el CaSR y causa un aumento de la expresión de VDR^{104,105}. A pesar de sus efectos beneficiosos sobre la PTH, el calcitriol produce un aumento del FGF-23³⁶.
- **Calcio:** se sugiere limitar la ingesta de calcio a 1.000-1.500 mg diarios, ya que cifras superiores podrían ser excesivas en pacientes con ERC. Se ha comprobado que los niveles más elevados de calcio impiden el descenso del FGF-23 asociado a los calcimiméticos³. El incremento de la concentración de calcio en el líquido de diálisis ha demostrado reducir los niveles de la PTH¹⁰⁴; pero debido al mayor riesgo de desarrollo de calcificaciones, se recomienda evitar líquidos de diálisis con concentraciones altas de calcio. Actualmente las guías recomiendan concentraciones de calcio en el líquido de diálisis de 2,5-3 MEq/L (1,25-1,50 mmol/L)⁸⁹. Lo más preciso es la adecuación individual del contenido de Ca en el dializado.
- **Calcimiméticos:** la producción de la PTH por la glándula paratiroides es controlada por la activación del CaSR. Se sabía que el aumento de P produce un aumento en la secreción y producción de la PTH¹⁰⁵. Recientemente se ha demostrado que el P sérico elevado actúa sobre lugares específicos del CaSR, inhibiendo su activación, lo cual impide que el calcio normal o alto active el



CaSR receptor y disminuya la producción y secreción de PTH, que se mantiene aumentada a pesar de un calcio normal o incluso elevado⁹. La activación del CaSR por calcimiméticos orales o intravenosos inhiben la producción y secreción de la PTH. Los calcimiméticos han logrado disminuir sustancialmente las complicaciones asociadas a niveles elevados de PTH durante largos periodos de tiempo¹⁰⁶. Además, han logrado también reducir la incidencia de paratiroidectomías^{5,23}. Un análisis *post hoc* del estudio EVOLVE describe una disminución de la mortalidad de origen cardiovascular cuando se logran reducciones de la PTH superiores al 30%; y la reducción de mortalidad por calcimiméticos se ha asociado a una disminución del FGF-23¹⁰⁷. La reducción de la PTH inducida por los calcimiméticos se acom-

paña de un menor flujo de Ca y P desde el hueso al espacio extracelular, consecuentemente el Ca y el P sérico disminuyen, lo que contribuye a que la producción del FGF-23 descienda¹⁰⁸. Actualmente se cuenta con una presentación intravenosa de calcimiméticos: el etelcalcetide, un péptido sintético con una vida media más prolongada y que, debido a su aplicación intravenosa, mejora la adherencia al tratamiento al tiempo que alcanza reducciones de PTH similares a la del cinacalcet¹⁰⁸. Este compuesto también ha demostrado reducir los niveles del FGF-23¹⁰⁹.

- **Paratiroidectomía:** es un procedimiento que se reserva para pacientes con HPTS severo sin respuesta a tratamiento médico¹¹⁰. Los pacientes sometidos a paratiroidectomía muestran un descenso rápido de PTH y del FGF-23¹¹¹.

Puntos clave

- Existen claras evidencias que relacionan la hiperfosfatemia con un incremento de la mortalidad tanto en población sana como con ERC.
- Las alteraciones en el funcionamiento del FGF-23/Klotho resultan clave para entender la hiperfosfatemia asociada a la ERC.
- El control del fósforo sérico no es apropiado si otros elementos como el calcio, la vitamina D, la insulina, la EPO, la inflamación o la ferropenia, interfieren de forma decisiva sobre la regulación del FGF-23 y Klotho y, por lo tanto, sobre la excreción urinaria de fósforo.
- La restricción de fósforo de la dieta y el consumo de fuentes adecuadas de fósforo permite reducir las necesidades del FGF-23 y disminuir la hiperfosfatemia si el deterioro de la función renal es avanzado. Una dieta baja en fósforo inorgánico desde estadios precoces de ERC puede contribuir a retrasar la hiperfosfatemia.
- Sería valorable determinar si es beneficioso (*hard outcomes*: eventos cardiovasculares, mortalidad, progresión de enfermedad renal) reducir la absorción intestinal de fósforo limitando la ingesta de fósforo inorgánico y/o adelantando el tratamiento con quelantes de fósforo a estadios más precoces de la ERC.



Bibliografía

- Rodríguez M, López I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nefrología*. 2012;32:275-8.
- Rodríguez-Ortiz ME, Lopez I, Muñoz-Castaneda JR, Martínez-Moreno JM, Ramírez AP, Pineda C, et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1190-7.
- Rodelo-Haad C, Rodríguez-Ortiz ME, Martín-Malo A, Pendón-Ruiz de Mier MV, Agüera ML, Muñoz-Castañeda JR, et al. Phosphate control in reducing FGF23 levels in hemodialysis patients. *PLoS ONE*. 2018;13:e0201537.
- Rodríguez-Ortiz ME, Lopez I, Muñoz-Castañeda JR, Martínez-Moreno JM, Ramírez AP, Pineda C, et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1190-7.
- Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:913-21.
- Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14:3-12.
- Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez-Ortiz ME, Díaz-Tocados JM, Vergara N, et al. Differential regulation of renal Klotho and FGFR1 in normal and uremic rats. *FASEB J*. 2017;31:3858-67.
- Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1125-35.
- Centeno PP, Herberger A, Mun H-C, Tu C, Nemeth EF, Chang W, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun*. 2019;10:4693.
- Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int*. 1991;40:1055-62.
- Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2251-7.
- Bai W, Li J, Liu J. Serum phosphorus, cardiovascular and all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2016;461:76-82.
- Santamaría R, Díaz-Tocados JM, Pendón-Ruiz de Mier MV, Robles A, Salmerón-Rodríguez MD, Ruiz E, et al. Increased Phosphaturia Accelerates The Decline in Renal Function: A Search for Mechanisms. *Sci Rep*. 2018;8:13701.
- Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep*. 2014;3:497.
- Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care*. 2008;35:215-37, v-vi.
- Pfister MF, Lederer E, Forgo J, Ziegler U, Lötscher M, Quabius ES, et al. Parathyroid Hormone-dependent De-gradation of Type II Na/Pi Cotransporters. *J Biol Chem*. 1997;272:20125-30.
- Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Ann Rev Med*. 2010;61:91-104.
- Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F282-91.
- Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82:737-47.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74:148-57.
- Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:519-30.
- Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003;64:2272-9.
- Rodríguez M, Rodríguez-Ortiz ME. Advances in pharmacotherapy for secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1703-16.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26:345-8.
- Martín A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012;92:131-55.
- Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2015;4:215-66.
- Itoh N. Hormone-like (endocrine) Fgfs: their evolutionary history and roles in development, metabolism, and disease. *Cell Tissue Res*. 2010;342:1-11.
- Rodelo-Haad C, Santamaría R, Muñoz-Castañeda JR, Pendón-Ruiz de Mier MV, Martín-Malo A, Rodríguez M. FGF23, Biomarker or Target? *Toxins*. 2019;11:175.
- Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:411-9.
- Goetz R, Beenken A, Ibrahim OA, Kalinina J, Olsen SK, Eliseenkova AV, et al. Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol*. 2007;27:3417-28.
- Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Dis*. 2017;18:79-95.
- Richter B, Faul C. FGF23 Actions on Target Tissues-With and Without Klotho. *Front Endocrinol*. 2018;9:189.



33. Li S-A, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct.* 2004;29:91-9.
34. Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:27-44.
35. Román-García P, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Rodríguez I, Ortiz A, Cannata-Andía JB. Dual-specificity phosphatases are implicated in severe hyperplasia and lack of response to FGF23 of uremic parathyroid glands from rats. *Endocrinology.* 2012;153:1627-37.
36. Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, et al. Effect of Cinacalcet and Vitamin D Analogs on Fibroblast Growth Factor-23 during the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1021-30.
37. Nguyen-Yamamoto L, Karaplis AC, St-Arnaud R, Goltzman D. Fibroblast Growth Factor 23 Regulation by Systemic and Local Osteoblast-Synthesized 1,25-Dihydroxyvitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:586-97.
38. Forster RE, Jurutka PW, Hsieh J-C, Haussler CA, Lowmiller CL, Kaneko I, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;414:557-62.
39. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393-408.
40. Vervloet MG, van Ittersum FJ, Büttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:383-9.
41. Perwad F, Azam N, Zhang MYH, Yamashita T, Tenenhouse HS, Portale AA. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology.* 2005;146:5358-64.
42. Rodríguez-Ortiz ME, Díaz-Tocados JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Pineda C, Martínez-Moreno JM, et al. Inflammation both increases and causes resistance to FGF23 in normal and uremic rats. *Clin Sci.* 2020;134:15-32.
43. Chande S, Bergwitz C. Role of phosphate sensing in bone and mineral metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:637-55.
44. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299:F882-9.
45. López I, Rodríguez-Ortiz ME, Almaden Y, Guerrero F, de Oca AM, Pineda C, et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int.* 2011;80:475-82.
46. Meir T, Durlacher K, Pan Z, Amir G, Richards WG, Silver J, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int.* 2014;86:1106-15.
47. Urena Torres P, Friedlander G, de Vernejoul MC, Silve C, Prie D. Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;73:102-7.
48. Quinn SJ, Thomsen AR, Pang JL, Kantham L, Brauner-Osborne H, Pollak M, et al. Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304:E310-20.
49. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, Hasegawa H, Urakawa I, Oshima T, et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:F1088-95.
50. David V, Martín A, Isakova T, Spaulding C, Qi L, Ramirez V, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int.* 2016;89:135-46.
51. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros M, Herrera H, García J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1646-54.
52. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinology.* 2009;201:309-20.
53. Singh S, Grabner A, Yanucil C, Schramm K, Czaya B, Krick S, et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90:985-96.
54. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Min Res.* 2013;28:1793-803.
55. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2020;323:432-43.
56. Toro L, Barrientos V, León P, Rojas M, González M, González-Ibáñez A, et al. Erythropoietin induces bone marrow and plasma fibroblast growth factor 23 during acute kidney injury. *Kidney Int.* 2018;93:1131-41.
57. Agoro R, Montagna A, Goetz R, Aligbe O, Singh G, Coe LM, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia. *FASEB.* 2018;32:3752-64.
58. Rutkowski JM, Pastor J, Sun K, Park SK, Bobulescu IA, Chen CT, et al. Adiponectin alters renal calcium and phosphate excretion through regulation of klotho expression. *Kidney Int.* 2017;91:324-37.
59. Ursem SR, Vervloet MG, Büttler RM, Ackermans MT, Oosterwerff MM, Eekhoff EMV, et al. The interrelation between FGF23 and glucose metabolism in humans. *J Diabetes Complications.* 2018;32:845-50.
60. Bär L, Feger M, Fajol A, Klotz L-O, Zeng S, Lang F, et al. Insulin suppresses the production of fibroblast growth factor 23 (FGF23). *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115:5804-9.
61. Vidal A, Rios R, Pineda C, Lopez I, Muñoz-Castañeda JR, Rodríguez M, et al. Direct regulation of fibroblast



- growth factor 23 by energy intake through mTOR. *Sci Rep*. 2020;10:1795.
62. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, *et al*. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014; 6:744-59.
 63. Zhang B, Umbach AT, Chen H, Yan J, Fakhri H, Fajol A, *et al*. Up-regulation of FGF23 release by aldosterone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470:384-90.
 64. Mhatre KN, Wakula P, Klein O, Bisping E, Völkl J, Pieske B, *et al*. Crosstalk between FGF23- and angiotensin II-mediated Ca²⁺ signaling in pathological cardiac hypertrophy. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:4403-16.
 65. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, *et al*. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117:4003-8.
 66. Olauson H, Lindberg K, Amin R, Sato T, Jia T, Goetz R, *et al*. Parathyroid-specific deletion of Klotho unravels a novel calcineurin-dependent FGF23 signaling pathway that regulates PTH secretion. *PLoS Genet*. 2013;9:e1003975.
 67. Leifheit-Nestler M, Große Siemer R, Flasbart K, Richter B, Kirchhoff F, Ziegler WH, *et al*. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1088-99.
 68. Xie J, Yoon J, An S-W, Kuro-o M, Huang C-L. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1150-60.
 69. Huang S-Y, Chen Y-C, Kao Y-H, Hsieh M-H, Lin Y-K, Chung C-C, *et al*. Fibroblast growth factor 23 dysregulates late sodium current and calcium homeostasis with enhanced arrhythmogenesis in pulmonary vein cardiomyocytes. *Oncotarget*. 2016;7:69231-42.
 70. Pastor-Arroyo E-M, Gehring N, Krudewig C, Costantino S, Bettoni C, Knöpfel T, *et al*. The elevation of circulating fibroblast growth factor 23 without kidney disease does not increase cardiovascular disease risk. *Kidney Int*. 2018;94:49-59.
 71. Han X, Li L, Yang J, King G, Xiao Z, Quarles LD. Counter-regulatory paracrine actions of FGF-23 and 1,25(OH)₂D in macrophages. *FEBS Letters*. 2016;590:53-67.
 72. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstädt HJ, Meersch M, *et al*. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest*. 2016;126:962-74.
 73. Haddad LE, Khzam LB, Hajjar F, Merhi Y, Sirois MG. Characterization of FGF receptor expression in human neutrophils and their contribution to chemotaxis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301:C1036-45.
 74. Murali SK, Roschger P, Zeitz U, Klaushofer K, Andrukhova O, Erben RG. FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH)₂D₃ and Klotho-Independent Manner. *J Bone Min Res*. 2016;31:129-42.
 75. Shalhoub V, Ward SC, Sun B, Stevens J, Renshaw L, Hawkins N, *et al*. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and alpha-klotho stimulate osteoblastic MC3T3.E1 cell proliferation and inhibit mineralization. *Calcif Tissue Int*. 2011;89:140-50.
 76. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, Román-García P, Rodríguez I, Martínez-Salgado C, *et al*. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90:77-89.
 77. Verkaik M, Juni RP, van Loon EPM, van Poelgeest EM, Kwekkeboom RFJ, Gam Z, *et al*. FGF23 impairs peripheral microvascular function in renal failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315:H1414-24.
 78. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang H-Y, Crouthamel MH, *et al*. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int*. 2013;83:1159-68.
 79. Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, Hirohama D, Majtan B, Shimizu Y, *et al*. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int*. 2014;85:1103-11.
 80. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M, *et al*. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:124-36.
 81. Hensel N, Schön A, Konen T, Lübber V, Förthmann B, Baron O, *et al*. Fibroblast growth factor 23 signaling in hippocampal cells: impact on neuronal morphology and synaptic density. *J Neurochem*. 2016;137:756-69.
 82. Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T, *et al*. Anti-FGF-23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice. *J Bone Min Res*. 2011;26:803-10.
 83. Marthi A, Donovan K, Haynes R, Wheeler DC, Baigent C, Rooney CM, *et al*. Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2015-27.
 84. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T, Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, *et al*. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1125-35.
 85. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, *et al*. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008;359:584-92.
 86. Isakova T, Cai X, Lee J, Xie D, Wang X, Mehta R, *et al*. Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:579-90.
 87. Bacchetta J, Pelletier S. Vitamin D deficiency is associated with mortality in maintenance dialysis: moving forward from epidemiology to clinical trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1679-82.
 88. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, *et al*. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest*. 2012;122:2543-53.
 89. 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: whats changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92:26-36.



90. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, *et al.* Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:629-35.
91. Evenepoel P, Selgas R, Caputo F, Foggensteiner L, Heaf JG, Ortiz A, *et al.* Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:278-85.
92. Bover Sanjuán J, Navarro-González JF, Arenas MD, Torregrosa J-V, Tamargo Menéndez J, de Francisco ALM, *et al.* Interacciones farmacológicas de los captadores del fósforo. *Nefrología*. 2018;38:573-8.
93. NKF KDOQI Guidelines. [Internet]. National Kidney Foundation, Inc; 2003 Disponible en: http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_bone/guide5.htm
94. Covic A, Passlick-Deetjen J, Krocak M, Büschges-Seraphin B, Ghenu A, Ponce P, *et al.* A comparison of calcium acetate/magnesium carbonate and sevelamer-hydrochloride effects on fibroblast growth factor-23 and bone markers: post hoc evaluation from a controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2383-92.
95. 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.
96. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, *et al.* Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1407-15.
97. Nagano N, Miyata S, Obana S, Kobayashi N, Abe M, Fukushima N, *et al.* Sevelamer hydrochloride, a calcium-free phosphate binder, inhibits parathyroid cell proliferation in partially nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:iii81-5.
98. 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.
99. González-Parra E, González-Casas ML, Galán A, Martínez-Calero A, Navas V, Rodríguez M, *et al.* Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2567-71.
100. Soriano S, Ojeda R, Rodríguez M, Almaden Y, Rodríguez M, Martín-Malo A, *et al.* The effect of phosphate binders, calcium and lanthanum carbonate on FGF23 levels in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol*. 2013;80:17-22.
101. Block GA, Fishbane S, Rodriguez M, Smits G, Shemesh S, Pergola PE, *et al.* A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD Stages 3-5. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:728-36.
102. Van Buren PN, Lewis JB, Dwyer JP, Greene T, Middleton J, Sika M, *et al.* The Phosphate Binder Ferric Citrate and Mineral Metabolism and Inflammatory Markers in Maintenance Dialysis Patients: Results from Prespecified Analyses of a Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:479-88.
103. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, Rastogi A, Spinowitz B, Rakov V, *et al.* Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1163-70.
104. Jean G, Mayor B, Hurot J-M, Deleaval P, Lorriaux C, Zaoui E, *et al.* Biological impact of targeted dialysate calcium changes in haemodialysis patients: the key role of parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:176-82.
105. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernández Cruz L, *et al.* High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1845-52.
106. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, *et al.* Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350:1516-25.
107. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, *et al.* Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation*. 2015;132:27-39.
108. Arenas MD, Rodelo-Haad C, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez M. Control of hyperparathyroidism with the intravenous calcimimetic etelcalcetide in dialysis patients adherent and non-adherent to oral calcimimetics. [Internet]. *Clin Kidney J*. 2020:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa005>
109. Martín KJ, Pickthorn K, Huang S, Block GA, Vick A, Mount PF, *et al.* AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;85:191-7.
110. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix JH, Jamal SA, Lafage-Proust MH, *et al.* Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int*. 2015;87:502-28.
111. Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, Sawada K, Tatsumi R, Kanai G, *et al.* Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble Klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E652-8.



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 $\geq 1,78$ 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, 1,25di-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. 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. 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.** Vía 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: • disfagia. • 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 íleo/subíleo.** En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de sevelámero en un estudio de dosis única. En consecuencia, carbonato

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" Niños / adolescentes ($>$ de 6 años con un área de superficie corporal (BSA) $>0,75$ m²) 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.

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**
$\geq 1,2$	4,8 g**

** Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección "Ajuste de la dosis y mantenimiento". Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen hidrocloreuro 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 $> 0,75$ m²). 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)

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
$\geq 1,2$	1,6 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,8 g tres veces al día

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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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. Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrocóloruro 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 hidrocóloruro 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 hidrocóloruro 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 ($\geq 5\%$ 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 hidrocóloruro) 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 hidrocóloruro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocóloruro 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 hidrocóloruro 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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, 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

*experiencia postcomercialización. ¹ Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

Populación 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 hidrocóloruro 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. Sucralosa. 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. Paasheuvelweg 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.** Enero 2020. 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. 12. 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 $\geq 1,78$ mmol/l. Renvela se debe utilizar

en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-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. 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. Vía 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 hidrocóloruro 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 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 hidrocóloruro 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 comorbilidades 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, 1,25 di-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 hidrocóloruro 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 hidrocóloruro 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 hidrocóloruro 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 hidrocóloruro 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

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”. Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen hidrocóloruro 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.

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 hidrocloreto 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 ($\geq 5\%$ 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 hidrocloreto) 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 hidrocloreto de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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, 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

*experiencia postcomercialización. ¹ 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 Sobredosis.** El hidrocloreto 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), Monoglicéridos 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.** Enero 2020 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. 12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION.** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

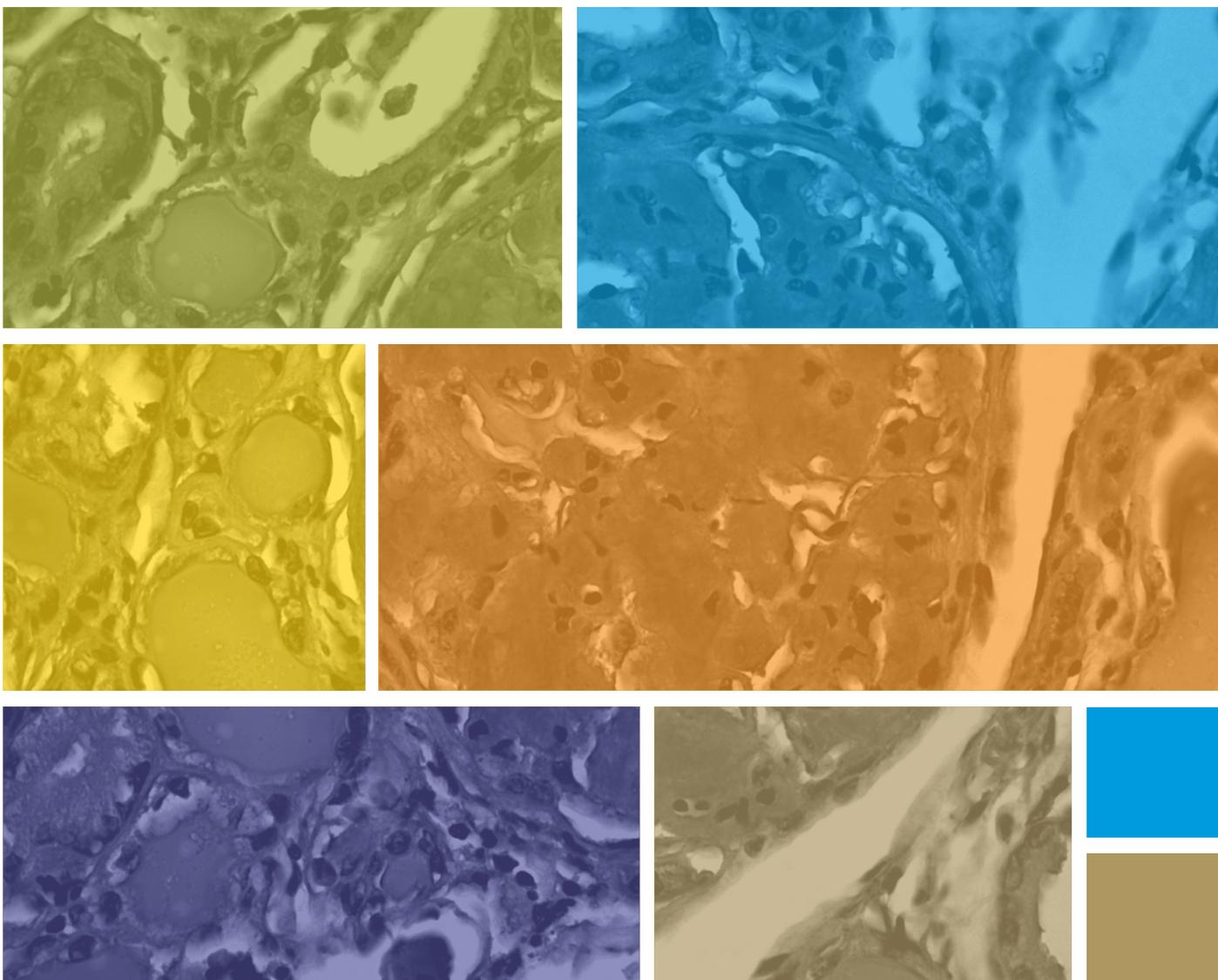
ISBN:

DL B

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-2002044 v1 – Septiembre 2020