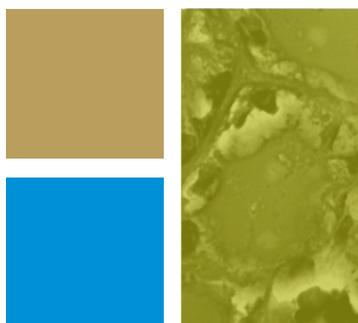
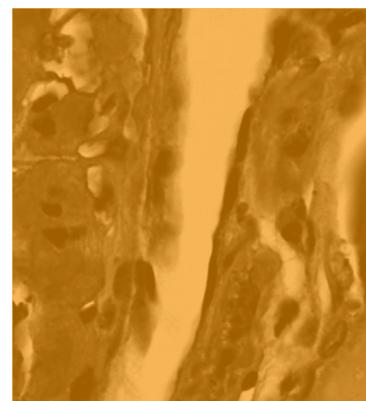
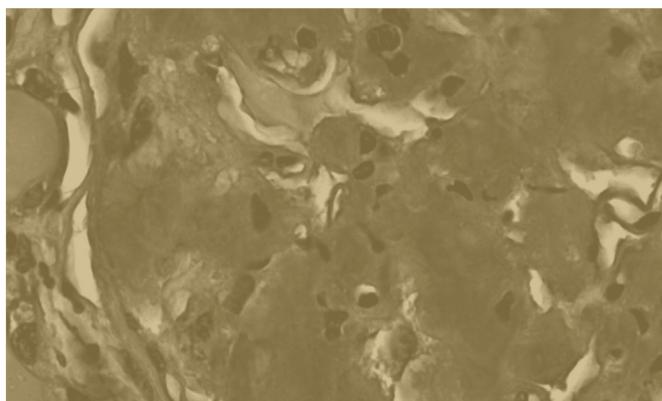
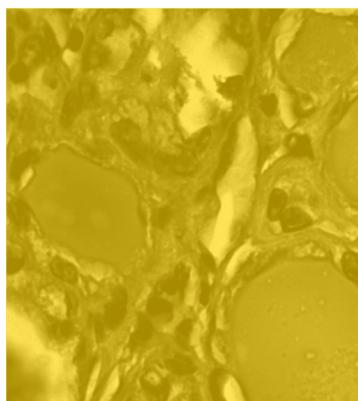
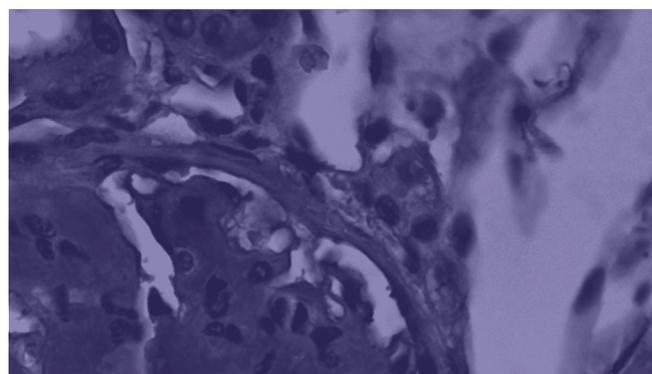
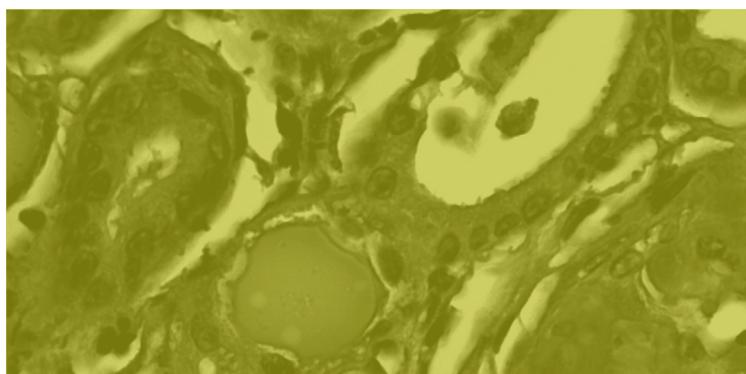


Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA



FÓSFORO E INFLAMACIÓN

■ Dr. Juan F. Navarro González

Más allá del control del fósforo¹⁻⁷

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



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

1. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68(4):1815-24. **2.** DelmezJ, Block G, Robertson J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2007;68(6):386-91. **3.** Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of Phosphate Binders on Serum Inflammatory Profile, Soluble CD14, and Endotoxin Levels in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2272-9. **4.** Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(6):322-42. **5.** Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):934-42. **6.** Floege J, Covic A, Ketteler M, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86(3):638-47. **7.** Ficha técnica de RENVELA[®]. Diciembre 2018. **8.** Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, et al. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):517-23. **9.** Frazão JM, Adragão T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clin Pract.* 2012;120 (2):c108-19.



Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA

Monografías coordinadas por:

Dr. Jordi Bover

Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona.

Fósforo e inflamación

Dr. Juan F. Navarro González

Índice

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Introducción..... | 5 |
| Homeostasis del fósforo | 5 |
| Contenido de P en la dieta..... | 6 |
| Hormona paratiroidea y vitamina D..... | 6 |
| Factor de crecimiento fibroblástico 23..... | 6 |
| Fósforo, FGF-23/Klotho y enfermedad renal crónica..... | 8 |
| Enfermedad renal crónica e inflamación..... | 9 |
| Fósforo y sistema FGF-23/Klotho en la inflamación asociada a la ERC..... | 10 |
| Sistema FGF-23/Klotho | 12 |
| Captadores de fósforo e inflamación | 13 |
| Puntos clave | 14 |
| Bibliografía..... | 15 |



Fósforo e inflamación

Dr. Juan F. Navarro González

Unidad de Investigación y Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Correspondencia:

Dr. Juan F. Navarro González

E-mail: jnavgon@gobiernodecanarias.org

Resumen

Las alteraciones del metabolismo mineral y la inflamación son hechos característicos de la enfermedad renal crónica (ERC). Es especialmente relevante el papel del fósforo, sus elementos reguladores, y su interrelación con la inflamación, como factores con un rol protagonista en las complicaciones asociadas a la ERC. La hiperfosforemia, el descenso de Klotho, el aumento de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) y la reducción de calcitriol, son factores inductores de inflamación, tanto por mecanismos directos como indirectos, existiendo en muchos casos sistemas de retroalimentación positivos que perpetúan y amplifican la respuesta inflamatoria. El control de la hiperfosforemia en la ERC, especialmente en los estadios más avanzados, precisa de forma prácticamente obligada del uso de captadores de fósforo. El control y mantenimiento de unos adecuados niveles de fósforo con estos fármacos se ha relacionado con efectos moduladores de la inflamación. En este sentido, el empleo de algunos de los captadores, más allá de la reducción de la concentración sérica de fósforo, se ha asociado con efectos pleiotrópicos que incluyen una significativa actividad antiinflamatoria.



Introducción

La enfermedad renal crónica es una patología de alta prevalencia, con dos vertientes muy relevantes. Por un lado está la propia afectación renal, con el deterioro progresivo de la función de los riñones hasta llegar a una situación de necesidad de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante. Por otro lado, hay una elevada morbimortalidad asociada a esta enfermedad, principalmente de origen cardiovascular, que no puede atribuirse únicamente a los factores de riesgo tradicionales, habiéndose identificado diversos factores no clásicos que impactan tanto en la progresión de la ERC como en la morbimortalidad asociada. En los últimos años, las alteraciones del metabolismo óseo-mineral se han consolidado como uno de estos factores de riesgo emergentes, y dentro de ellas, las relacionadas con el fósforo (P) y sus sistemas reguladores han cobrado especial protagonismo.

El P es un elemento químico cuyo descubrimiento se atribuye al alquimista alemán Hennig Brandt, en 1669, quedando establecida su relación con la nefrología desde ese momento; fue obtenido mientras buscaba la piedra filosofal, a partir de la destilación de una gran cantidad de orina. En este proceso, tras una fase de calentamiento intenso, se recogieron los vapores emitidos, formándose después de su enfriamiento un producto blanco y cerúleo que emitía luz en la oscuridad. De ahí su nombre, fósforo (del griego: *phos*, luz; *phoros*, portador), que significa “portador de luz”. Fue alrededor de 100 años después de la muerte de Brandt cuando Antoine Lavoisier, reconocido como el padre de la química moderna, aceptó al P como un elemento químico¹.

El P es esencial para los organismos vivos, participando en funciones estructurales, energéticas, metabólicas y reguladoras². Es un componente fundamental de los ácidos nucleicos y las membranas fosfolipídicas, siendo crucial su papel en numerosos procesos, incluyendo, entre otros, la glicolisis, reacciones energéticas, reacciones de tamponado intracelular, transmisión sináptica, respuesta inmunológica, etc., así como funciones reguladoras de muchas reacciones biológicas a través de procesos de fosforilación de enzimas y receptores. Se estima

que el P participa en más de 2.000 reacciones a nivel celular³.

En su forma elemental, el P es altamente reactivo, por lo que, en el organismo, se encuentra en forma de iones fosfato. El contenido de P del organismo es de unos 700-800 g, y se localiza mayoritariamente formando parte de cristales de hidroxiapatita a nivel del tejido óseo y dental (aproximadamente, el 85% del contenido corporal total). El resto se distribuye en los tejidos blandos (en asociación con proteínas, carbohidratos y lípidos) y el líquido extracelular, siendo un porcentaje inferior al 1% el que se encuentra circulante. Este P circula en sangre en tres formas diferentes: ionizado, unido a proteínas y formando complejos. La fracción unida a proteínas es pequeña (10%), mientras que aproximadamente el 35% se encuentra en forma de complejos con sodio, calcio y magnesio. Por lo tanto, el 90% del P en suero es ultrafiltrable.

El rango normal de la concentración sérica de P es de 2,5 a 4,5 mg/dL. No obstante, estos valores se modifican en función de una serie de parámetros, como la edad (los niveles séricos son más elevados en niños que en adultos), el momento del día (cerca del mediodía las concentraciones son más bajas), el tipo de dieta u otras condiciones físicas, como el pH (la ingesta de carbohidratos o el aporte de soluciones con glucosa en sujetos en ayunas puede disminuir la fosfatemia al inducir la entrada de P a la célula).

Homeostasis del fósforo

La homeostasis del P es un proceso complejo y coordinado basado en la interrelación entre el intestino, el riñón, el hueso y la glándula paratiroidea. El mantenimiento de unos niveles séricos de P dentro de la normalidad depende de la absorción a nivel intestinal, el flujo entre los compartimentos esquelético y extracelular, y la excreción a través del riñón⁴.

La dieta promedio occidental aporta alrededor de 20 mg/kg/día de fosfato, del cual se reabsorbe aproximadamente un 65% a nivel del intestino delgado, principalmente en el yeyuno, siendo el resto eliminado a través de las heces. La absorción intestinal de P se produce por difusión paracelular pasiva, determi-



nada por una alta concentración de P a nivel luminal, así como también por un transporte activo a través del cotransportador sodio-fosfato tipo 2b (NaPi-2b), localizado en la vertiente luminal de los enterocitos, y regulado principalmente por la cantidad de fosfato en la dieta y el calcitriol. El P absorbido entra en el fluido extracelular y se establece un flujo bidireccional con el *pool* esquelético. Finalmente, a nivel del riñón, dado que la fracción unida a proteínas es pequeña, el P se filtra libremente en los glomérulos, de forma que el número de nefronas funcionantes juega un papel significativo en la homeostasis de este anión. La mayor parte del P filtrado a nivel glomerular (más de un 80% de la carga filtrada) es reabsorbido en el túbulo proximal por acción de los cotransportadores NaPi-2a y NaPi-2c, los cuales se expresan exclusivamente en el borde en cepillo de las células tubulares, siendo el primero de ellos el más importante; un 10% a nivel del túbulo distal, siendo excretado en orina alrededor de un 15% del P filtrado. Este proceso de reabsorción renal es regulado por cuatro factores principales: la ingesta de P, el calcitriol, la hormona paratiroidea (PTH) y el FGF-23^{4,5}.

Contenido de P en la dieta

La reducción del contenido de P en la dieta resulta en un incremento en su absorción intestinal y en una dramática reducción de su excreción renal, siendo esto último debido principalmente a un aumento en la expresión de los cotransportadores NaPi-2a y NaPi-2c en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. Por el contrario, la dieta alta en P conlleva la internalización de estos transportadores, con lo cual se reduce la reabsorción renal de P y se favorece su excreción renal.

Hormona paratiroidea y vitamina D

La PTH ejerce un efecto fosfatúrico al favorecer la eliminación de fósforo en la orina a través de un mecanismo que induce la internalización del cotransportador NaPi-2a.

En cuanto a la vitamina D, su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D, induce un aumento en la absorción intestinal de P al aumentar la expresión del cotransportador NaPi-2b en los enterocitos, mientras que, a nivel del riñón, incrementa la expresión de los cotransportadores NaPi-2a y NaPi-2c en las células tubulares renales, explicando así el aumento en la reabsorción renal de P inducido por esta hormona. Por su parte, la concentración sérica de P y el contenido de este en la dieta son factores importantes en la regulación de la vitamina D. Así, la reducción de la fosfatemia y la restricción dietética de P determinan un aumento de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), la enzima que provoca la hidroxilación de la 25-hidroxitamina D para dar lugar a la forma activa de esta hormona, el calcitriol (1,25-dihidroxitamina D). Además, la restricción de P produce un descenso de la actividad y la expresión de la 25-dihidroxitamina D 24-hidroxilasa (CYP24A1), la enzima que inicia el proceso del catabolismo de la hormona, reduciendo la degradación del calcitriol. Por el contrario, la suplementación de fósforo en la dieta y el aumento de sus niveles séricos producen una reducción en los niveles de vitamina D activa.

Factor de crecimiento fibroblástico 23

El FGF-23 es una proteína de 251 aminoácidos sintetizada y secretada por las células óseas, principalmente osteocitos y osteoblastos⁶. El aislamiento y la clonación del FGF-23 se produjo en el contexto del estudio de los llamados “síndromes hipofosfatémicos raros”, clínicamente caracterizados por defectos en la mineralización, hipofosfatemia con pérdida renal de P y niveles inapropiadamente bajos de calcitriol; concretamente, el FGF-23 se identificó como la molécula responsable de la osteomalacia tumoral⁷.

La función del FGF-23 es mantener el fósforo en niveles normales, siendo su principal mecanismo de acción la reducción de la absorción tubular renal de P a través de la inhibición de la actividad del cotransportador Na/P tipo 2 en el túbulo proximal. Concretamente, el FGF-23 inhibe la expresión de estos cotransportadores, disminuyendo así la reabsorción tubular de P e incrementando su eliminación



urinaria^{8,9}. Sin embargo, el papel de esta fosfatonina en la regulación y la homeostasis del P se completa por sus acciones sobre la vitamina D y la PTH.

El FGF-23 suprime la actividad de la enzima 1-alfa hidroxilasa, disminuyendo la síntesis de calcitriol, además de estimular la degradación de esta molécula mediante el estímulo de la 24-hidroxilasa⁹. A su vez, los niveles séricos de calcitriol son uno de los más importantes reguladores de la producción de FGF-23. La forma activa de la vitamina D estimula de una forma directa y dosis-dependiente la secreción de FGF-23 por las células óseas¹⁰. De esta forma se consigue mantener la fosfatemia dentro de sus márgenes normales; así, en aquellas situaciones en las que se produce un incremento de los niveles de calcitriol, y, por tanto, de la absorción gastrointestinal del P, el estímulo para la producción del FGF-23 induce la excreción renal de P, impidiendo la aparición de hiperfosforemia¹¹.

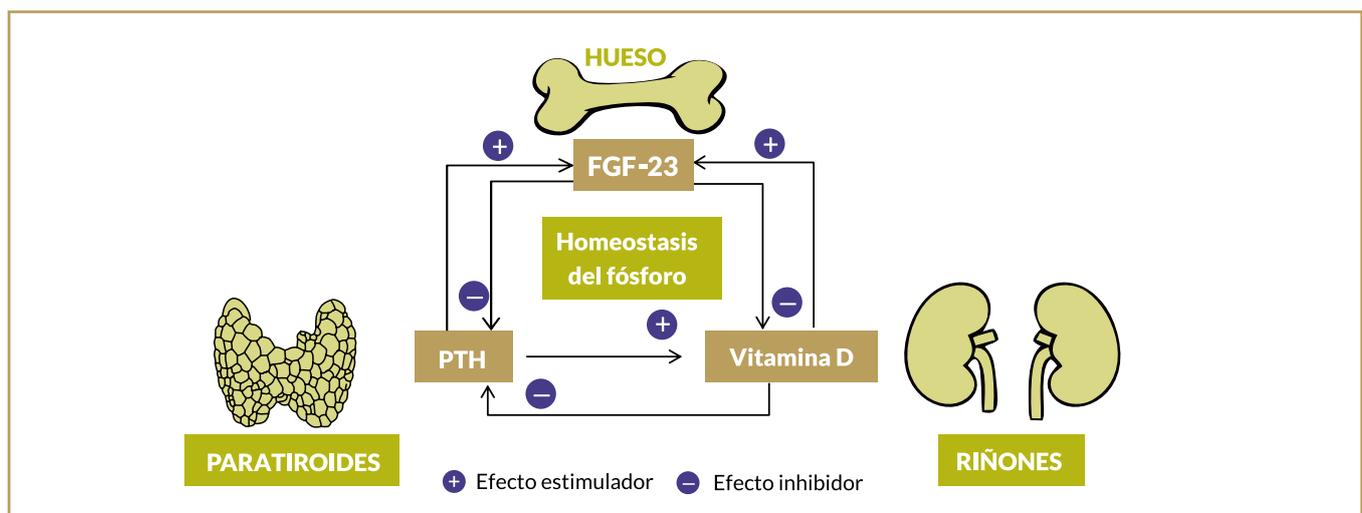
Respecto a la PTH, el FGF-23 regula la secreción de esta hormona, con un efecto inhibitorio dosis-dependiente sobre la expresión-transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y la secreción proteica de PTH. Del mismo modo que ocurre con el calcitriol, los niveles de PTH influyen en la regulación del FGF-23^{12,13}. La PTH actúa como un estimulador de la producción de FGF-23, que incrementa la elimina-

ción renal del P ante el aumento de calcio inducido por la PTH, evitando así una situación donde coincidirían hipercalcemia e hiperfosfatemia, con el potencial riesgo del desarrollo de calcificaciones extraóseas¹⁴.

Para ejercer sus acciones biológicas, el FGF-23 debe unirse a sus receptores (FGFR), en los que han sido identificadas cuatro isoformas, precisando además la existencia de una molécula que actúa como correceptor, Klotho. Esta es una proteína transmembrana de 130 kilodaltons (kDa) (1.014 aminoácidos) que se expresa en diferentes tejidos, incluyendo paratiroides, tejido reproductivo y pared arterial, siendo el órgano de expresión predominante el riñón^{15,16}. Klotho incrementa la afinidad y la selectividad de los FGFR para el FGF-23, de forma que es la unión del FGF-23 al complejo FGFR/Klotho lo que determina su acción final¹⁷. Es importante señalar que Klotho, además de en esta forma transmembrana, existe en una forma soluble que es posible detectar y medir en sangre y orina^{15,16}.

La caracterización del FGF-23 ha supuesto un profundo cambio en la visión clásica de la regulación endocrina de la homeostasis del fósforo, la cual queda hoy en día entendida como la interacción de tres elementos fundamentales: sistema FGF-23/Klotho, PTH y vitamina D (Figura 1)¹⁵. A pesar del avance en los últimos años en el conocimiento sobre este

Figura 1. Representación esquemática de la regulación endocrina de la homeostasis del fósforo.



FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23 (*fibroblast growth factor 23*); PTH: hormona paratiroidea.



nuevo factor, todavía quedan aspectos que aún no son completamente comprendidos. Existe evidencia clara de que la carga de fosfato en la dieta determina una respuesta homeostática fosfatúrica mediada por el FGF-23¹⁸. Sin embargo, no se conoce el sistema de señalización por el que este incremento en la ingesta de fósforo determina una respuesta a nivel del hueso para inducir la síntesis y producción de FGF-23. Se ha sugerido que el mecanismo que permite al hueso actuar como un sensor de fósforo es dependiente de la presencia de niveles de fósforo y de calcio por encima de un determinado umbral^{19,20}. Esto podría explicarse porque las células óseas no medirían el P en sí mismo, sino los complejos proteico-minerales resultantes de un efecto de tamponado del calcio y P de la dieta²¹. Estudios muy recientes en modelos animales han demostrado que la sobrecarga en la ingesta de fósforo produce un aumento transitorio en las partículas de calciproteínas (CPP) circulantes que induce un incremento en la expresión de FGF-23 a nivel del hueso y la subsiguiente elevación de FGF-23 en suero, indicando que las CPP son un inductor de la expresión ósea de FGF-23 más importante que el propio P iónico²².

Fósforo, FGF-23/Klotho y enfermedad renal crónica

Las alteraciones del metabolismo óseo y mineral, dentro de las que el incremento de los niveles de fósforo sérico es una de las más relevantes, representan una complicación prácticamente universal en la ERC, especialmente en los estadios avanzados. Durante los últimos años, la evidencia científica ha consolidado a la hiperfosfatemia no solo como un factor fundamental en el contexto de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la ERC, sino que su importancia ha trascendido más allá de este escenario. Así, diversos estudios indican la implicación de los altos niveles de fósforo en la progresión del deterioro de la función renal, la hipertrofia ventricular izquierda, la calcificación vascular, la rigidez arterial y, de forma especial y relevante, el aumento

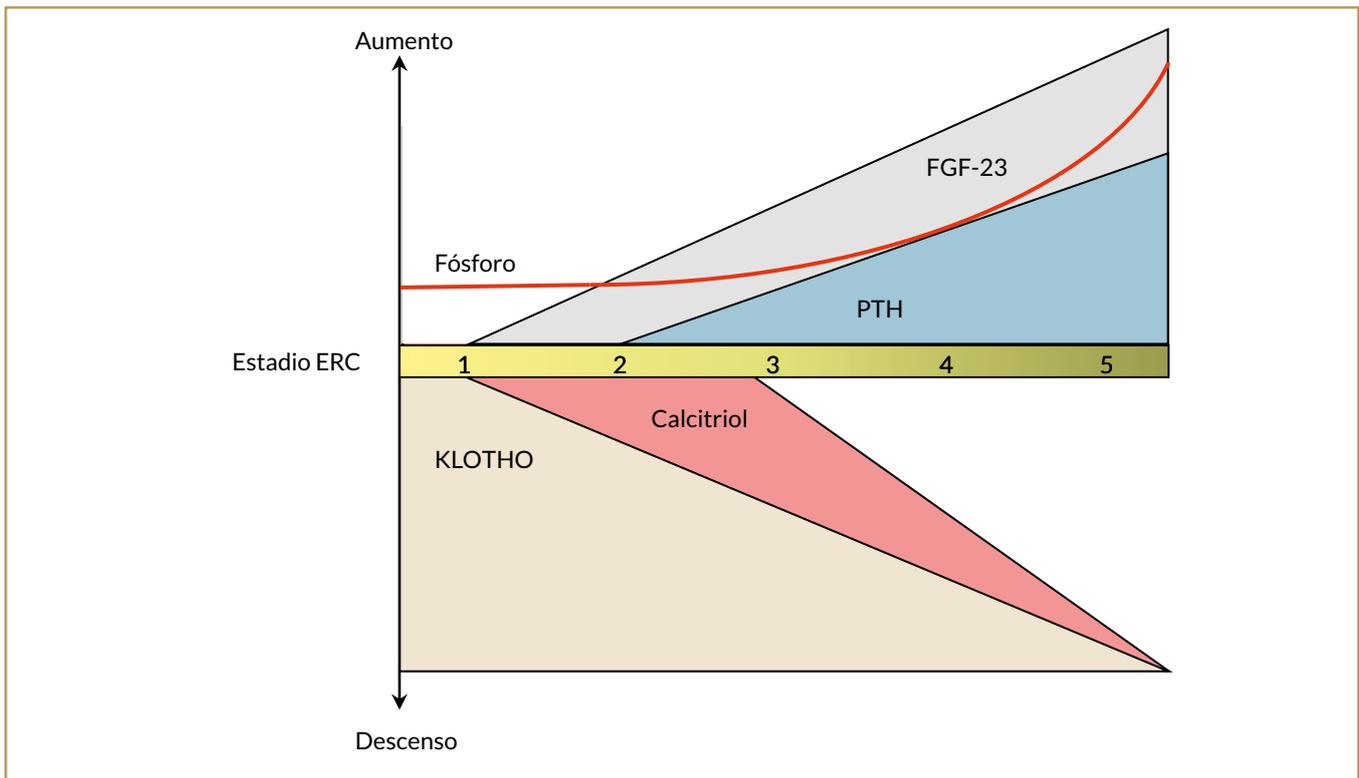
de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes renales²³⁻²⁵.

En los pacientes con deterioro de la función renal, se pierde progresivamente la capacidad de excretar P. En etapas precoces de la ERC, donde hay pérdida de nefronas, pero todavía el filtrado glomerular (FG) es superior a 60 mL/min, ya se evidencia un descenso en la capacidad fosfatúrica del riñón. Sin embargo, existen mecanismos compensadores que determinan un incremento de la capacidad de excreción renal de P por parte del resto de las nefronas funcionantes. Estos mecanismos fosfatúricos son mediados, fundamentalmente, por la PTH y el FGF-23, que consiguen mantener la capacidad fosfatúrica total y la concentración de fósforo sérico dentro de los límites de la normalidad. A medida que la ERC evoluciona, se reduce progresivamente la capacidad renal para eliminar fósforo y se incrementa la producción de FGF-23, observándose de forma coincidente un descenso en los niveles de vitamina D activa, lo cual está motivado por la acción inhibitoria que ejerce el FGF-23 sobre la enzima 1-alfa hidroxilasa. Estudios experimentales iniciales señalaban este incremento de FGF-23 como la primera alteración en los parámetros relacionados con el metabolismo mineral que acontecía en la ERC²⁶. Sin embargo, esta concepción inicial ha cambiado con la incorporación de Klotho (Figura 2).

La reducción en la expresión renal de Klotho es uno de los cambios más precoces observados en la ERC, de forma que esta enfermedad es entendida actualmente como un estado de déficit severo de esta proteína^{15,27,28}. Trabajos experimentales y clínicos han demostrado la reducción tanto de la expresión renal como de los niveles solubles de Klotho en la ERC, existiendo una relación directa entre el descenso del FG y la reducción de Klotho²⁹⁻³¹. La deficiencia de Klotho, en su función como correceptor para el FGF-23, supone una situación de resistencia a este factor, lo que conlleva un incremento en su producción desde estas fases precoces y durante el proceso evolutivo de la ERC. Estudios recientes han demostrado que los niveles solubles de Klotho se encuentran reducidos en los estadios tempranos de la ERC, precediendo al incremento de PTH y de FGF-23, así como al desarrollo de hiperfosfatemia³².



Figura 2. Representación de la secuencia temporal de cambios en los parámetros del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica.



ERC: enfermedad renal crónica (*chronic kidney disease*); FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23 (*fibroblast growth factor 23*); PTH: hormona paratiroidea.

Enfermedad renal crónica e inflamación

La existencia de un estado inflamatorio subclínico y de carácter crónico es un hecho característico en los pacientes con deterioro de la función renal, de forma que la inflamación es prácticamente entendida hoy en día como una parte consustancial de la ERC. Entre un 30-50% de estos pacientes presentan marcadores serológicos indicativos de la presencia de un estado inflamatorio activo (elevadas concentraciones de proteína C-reactiva [PCR] y citocinas inflamatorias), con una frecuencia aún más elevada en los estadios más avanzados de la ERC^{33,34}. Las causas y consecuencias de este proceso inflamatorio son numerosas (Figura 3)^{35,36}.

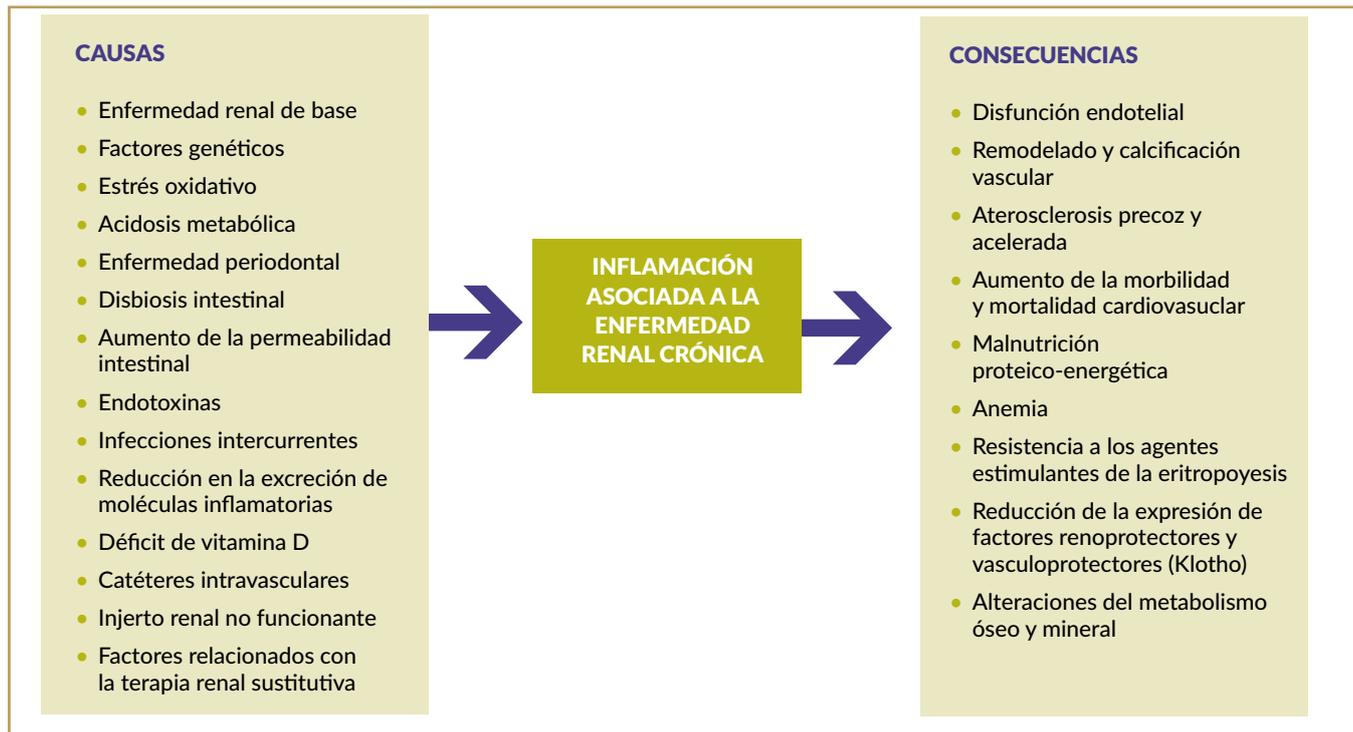
Las causas determinantes del estado inflamatorio asociado a la ERC son múltiples, e incluyen, entre otros, factores genéticos, reducción de la capacidad

de excreción de moléculas proinflamatorias, alteraciones de la permeabilidad y la flora intestinal, incremento del estrés oxidativo, enfermedad periodontal, así como factores relacionados con el tratamiento renal sustitutivo (biocompatibilidad de los materiales, retrofiltración, peritonitis, etc.).

Por otra parte, las consecuencias de este proceso inflamatorio son también diversas. Así, la inflamación en el paciente con ERC se ha relacionado de forma directa con el desarrollo de anemia y de resistencia a la acción de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, la aparición de un síndrome de malnutrición proteico-energética, el daño vascular (disfunción endotelial, calcificación vascular, aterosclerosis precoz y acelerada), así como alteraciones del metabolismo óseo y mineral. Además, recientemente se ha postulado que este fenómeno inflamatorio conlleva la reducción de la expresión renal de factores con efectos nefroprotectores y vasculoprotectores,



Figura 3. Causas y consecuencias de la inflamación asociada a la enfermedad renal crónica.



como Klotho³⁷. Finalmente, la inflamación puede actuar como un elemento catalizador que resulta en la amplificación de los efectos deletéreos de otros factores de riesgo concurrentes sobre procesos como el catabolismo proteico, la disfunción endotelial, la calcificación vascular, la aterogénesis, etc.³⁸. Todos estos son aspectos determinantes que contribuyen sustancialmente al incremento de la morbilidad y la mortalidad, especialmente de naturaleza cardiovascular, asociada a la ERC, y ponen de relevancia el impacto de la inflamación como factor de riesgo no tradicional^{39,40}.

Fósforo y sistema FGF-23/Klotho en la inflamación asociada a la ERC

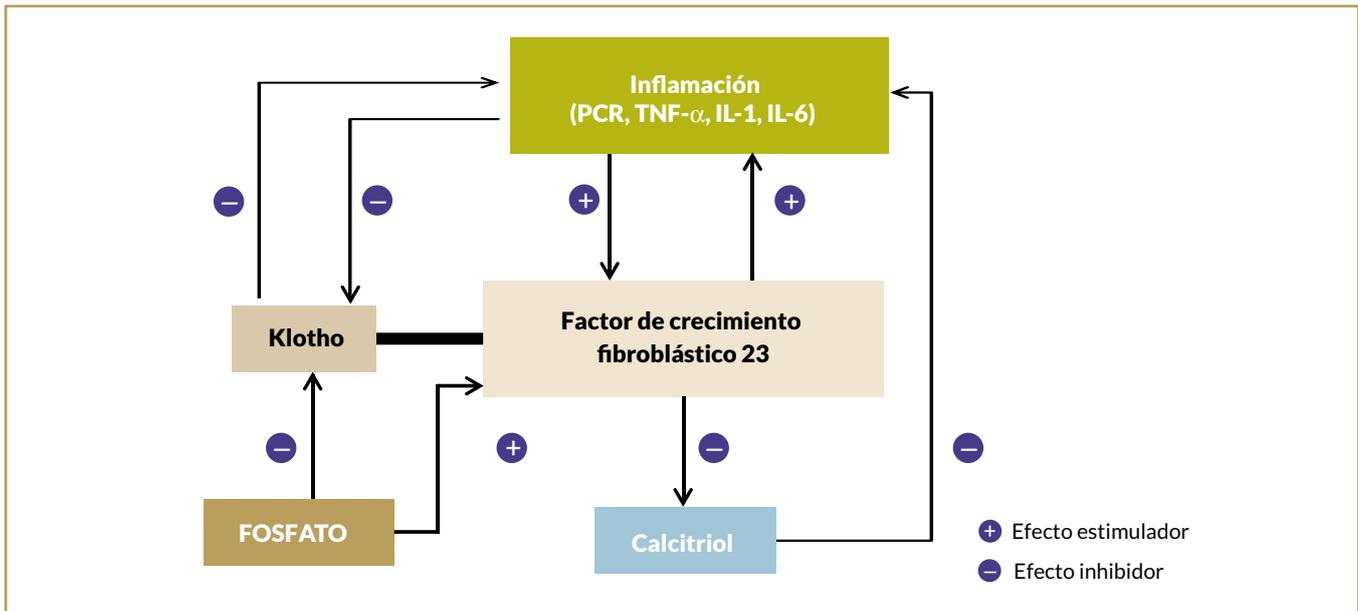
La ERC es una situación patológica caracterizada por su tendencia a la retención de P, descenso de Klotho, incremento de FGF-23 y reducción de calcitriol, alteraciones que han sido relacionadas, de

forma directa o indirecta, con la inflamación asociada a esta enfermedad (Figura 4).

Los resultados de un estudio en pacientes con ERC en estadios 3-4, sin antecedentes clínicos de enfermedad cardiovascular, que no recibían tratamiento con captadores de fósforo ni derivados de la vitamina D, evidenciaron que existía una relación independiente y directa entre las concentraciones de P sérico y los niveles de parámetros inflamatorios (PCR e interleucina-6 [IL-6]), demostrándose que la hiperfosforemia era un factor de riesgo independiente para la existencia de un estado inflamatorio en estos pacientes⁴¹. Más recientemente se ha reportado que, en pacientes en etapas más tempranas de la ERC (en estadios 2-3), la pérdida de FG es más rápida en aquellos sujetos con mayor excreción urinaria de P, siendo la fosfaturia un factor predictivo independiente del deterioro de la función renal⁴². Estos hallazgos clínicos han sido corroborados por los resultados de trabajos experimentales. Así, en modelos animales de ERC, la sobrecarga de P en la dieta induce una situación de inflamación sistémica⁴³, mientras que el



Figura 4. Interrelaciones de los parámetros del metabolismo mineral con el fenómeno inflamatorio en la enfermedad renal crónica.



IL: interleucina; PCR: proteína C-reactiva; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

aumento de la fosfaturia subsiguiente al incremento de P en la ingesta resulta en el desarrollo de daño tubular asociado con inflamación, estrés oxidativo y reducción de la expresión de Klotho⁴². Por su parte, en estudios *in vitro*, el empleo de altas concentraciones de P en cultivos de células musculares de la pared vascular indujo una respuesta inflamatoria directa mediada por la activación de la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B)⁴⁴.

Aunque se carece de evidencia a este respecto, se han propuesto potenciales mecanismos para explicar el efecto del P como un estímulo proinflamatorio. Así, es conocido que este ion participa en la regulación de muchas vías inflamatorias a través de procesos de fosforilación, habiéndose sugerido que las elevadas concentraciones de P podrían desencadenar eventos de fosforilación y actuar como un factor de activación de diferentes cascadas inflamatorias⁴⁵⁻⁴⁷. Por otra parte, se ha postulado que el aumento de la concentración de P puede inducir la formación de microcristales de calcio y P que actuarían como estructuras antigénicas, produciendo la activación de diferentes elementos celulares. En este sentido, estu-

dios en fibroblastos de tejido sinovial muestran cómo estos microcristales activan diferentes vías de señalización inflamatoria, incluyendo la proteína-quinasa C, las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas) y NF- κ B⁴⁸. Resultados similares se han observado en estudios con monocitos/macrófagos humanos, donde la interacción de estas células con los microcristales resulta en su activación proinflamatoria y la secreción de citocinas que, a su vez, estimulan la activación de células endoteliales y el reclutamiento de células mononucleares^{49,50}. Finalmente, otro mecanismo potencial recientemente descrito es el relacionado con las partículas de calciproteínas^{51,52}.

Cuando la concentración de P y calcio excede el límite de solubilidad, se forman microcristales que pueden crecer, agregarse y llegar a precipitar en forma de hidroxapatita. Sin embargo, este fenómeno no ocurre en sangre, debido a la acción de diversas proteínas, como la fetuina-A y la proteína Gla matriz (MGP, *matrix Gla protein*), que se unen y embeben a estos cristales impidiendo su crecimiento y precipitación. Estos complejos proteico-minerales formados por microcristales de calcio y P embebidos en molécu-



las proteicas, como la fetuina-A y la MGP, constituyen las CPP, nanopartículas coloides dispersas en el suero que no precipitan espontáneamente.

Se ha descrito la presencia de estas partículas en el suero de pacientes con ERC, siendo posible detectarlas desde estadios tempranos de la enfermedad, aumentando su concentración a medida que se reduce la función renal y mostrando una asociación independiente con el nivel de P sérico⁵³. Es interesante destacar que se ha comprobado que el contenido de fetuina-A y MGP es menor en las CPP obtenidas de pacientes con ERC respecto al de aquellas de individuos sanos⁵⁴. El medio urémico favorece la maduración del contenido mineral de las CPP, pasando de un estado amorfo (CPP tipo 1) a un estado cristalino (CPP tipo 2), habiéndose relacionado a estas CPP secundarias, tanto a nivel clínico como experimental, con la inducción de fenómenos inflamatorios^{55,56}. De esta forma, las CPP han emergido como mediadores a nanoescala de la toxicidad inducida por el P en la ERC⁵⁷.

Sistema FGF-23/Klotho

En el año 2010, se publicaba el primer estudio que relacionaba el FGF-23 con el fenómeno inflamatorio. Se trataba de un trabajo en 145 pacientes con distintos grados de ERC que mostraba una asociación directa y significativa entre las concentraciones séricas de FGF-23 y los niveles de PCR⁵⁸. Dos años después, estos resultados fueron confirmados por un análisis derivado del estudio CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*), un estudio multicéntrico que incluyó más de 3.500 pacientes con ERC en estadios 2-4, cuyo objetivo era analizar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y de progresión de la enfermedad renal, que mostró que concentraciones más elevadas de FGF-23 se asociaban de forma independiente con mayores niveles de parámetros inflamatorios, incluyendo la PCR, el fibrinógeno y las citocinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-6, así como mayor probabilidad de que estos pacientes presentasen un estado inflamatorio severo⁵⁹.

Se han postulado diversos mecanismos para explicar esta asociación. En primer lugar, la posibi-

lidad de que el FGF-23 sea un inductor directo de inflamación. En este sentido, trabajos en modelos animales y estudios *in vitro* han demostrado que la unión del FGF-23 a la isoforma 4 del receptor en los hepatocitos resulta en un aumento en la expresión y secreción de citocinas inflamatorias⁶⁰. Asimismo, estudios en macrófagos peritoneales han mostrado que el FGF-23 actúa como un factor paracrino que, tras ser liberado, actúa localmente incrementando la producción de TNF- α e inhibiendo las acciones antiinflamatorias de estas células, teniendo como efecto neto una aceleración de las respuestas proinflamatorias⁶¹. Es de interés señalar que algunos de estos trabajos muestran que, en determinados órganos, como el hígado y el corazón, la respuesta celular al FGF-23 no precisa de la existencia de Klotho como correceptor^{60,62}.

En segundo lugar, es posible que exista una estimulación indirecta de la inflamación a través de la inhibición de la vitamina D. Como se ha comentado anteriormente, el FGF-23 disminuye la síntesis de calcitriol a través de un mecanismo dual, la supresión de la actividad de la enzima 1-alfa hidroxilasa y la estimulación de la 24-hidroxilasa⁹. Esta acción inhibitoria del FGF-23 pudiera favorecer o potenciar el desarrollo de inflamación, dados los conocidos efectos antiinflamatorios de la vitamina D⁶³. En este sentido, trabajos *in vitro* han demostrado que la activación clásica de los macrófagos (polarizados hacia un fenotipo 1 proinflamatorio) presentan un marcado incremento en la expresión de FGF-23, el cual actúa localmente reduciendo la producción intracrina de calcitriol, desajustando así el efecto de contrarregulación ejercido por esta hormona y favoreciendo el estímulo inflamatorio⁶¹.

Otro mecanismo se relacionaría con un efecto estimulante de la inflamación sobre el FGF-23⁶⁴. Inicialmente se postuló que la reabsorción ósea podría favorecer la producción de este factor⁶⁵, aunque estudios más recientes demuestran que citocinas inflamatorias, como el TNF- α y la IL-6, son reguladoras directas de la producción de FGF-23 en diversas células, como fibroblastos cardíacos⁶⁶ y células óseas^{67,68}. Estas moléculas inflamatorias han pasado a ocupar un papel importante en la regulación del FGF-23 en el escenario inflamatorio⁶⁹⁻⁷¹. De esta forma, es posible



considerar que el FGF-23 y las citocinas inflamatorias pudieran constituir un sistema de retroalimentación positivo donde el FGF-23 induciría la expresión de estas citocinas, las cuales, a su vez, incrementarían la expresión de FGF-23⁶².

Finalmente, otro factor que pudiera jugar un papel en la relación entre FGF-23 y la inflamación es la deficiencia de Klotho. Ratones transgénicos *knock-out* (KO) para Klotho muestran niveles elevados de FGF-23, lo que se ha explicado por el efecto de resistencia tubular al efecto de este factor, debido a la ausencia de expresión renal de Klotho⁷². De forma similar, en la ERC, entendida como un estado de deficiencia de Klotho, este déficit se interpretaba inicialmente como debido a la pérdida de masa renal funcionante. Sin embargo, esto no era del todo entendible en estadios precoces de la enfermedad, en los que todavía no había una reducción significativa del FG ni se producía una acumulación de toxinas urémicas, pero donde sí se constataba una reducción de Klotho. Hoy en día, se postula que el riñón puede actuar como un sensor de la inflamación sistémica, de forma que, a través de mecanismos epigenéticos, se produce un descenso en la expresión de factores como Klotho, con reducción de sus niveles locales y sistémicos, perdiéndose así los efectos protectores de esta molécula sobre diferentes tejidos, como el riñón, el corazón, los vasos sanguíneos, etc.^{15,37,73-75}. Esto explicaría por qué no se requiere una reducción de la masa renal para observar un descenso en la expresión de Klotho, tal y como se ha reportado en un reciente estudio en un modelo experimental de ERC, en el cual el estricto control del contenido de P en la dieta prevenía el incremento de FGF-23, así como el descenso de Klotho. Sin embargo, la inducción de inflamación en animales sin deterioro de función renal indujo una reducción en la expresión renal de Klotho que explicaba una situación de resistencia al FGF-23 y el incremento de sus niveles⁷⁶. Más allá de lo comentado, es también de interés tener en cuenta que Klotho se ha relacionado con efectos antiinflamatorios.

Estudios *in vitro* en células endoteliales de la vena de cordón umbilical humano estimuladas con TNF- α han mostrado que Klotho suprime la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 (molécula de adhe-

sión intercelular-1) y VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares-1), efectos que se relacionan con la atenuación en la activación del NF- κ B⁷⁷. Asimismo, trabajos en células senescentes han demostrado que Klotho ejerce funciones como factor antisenesencia y como un inhibidor intracelular de inflamación a través de la interacción con el RIG-I (gen inducible por ácido retinoico I), lo cual resulta en una supresión de la expresión de las citocinas inflamatorias IL-6 e IL-8⁷⁸. Más recientemente, en modelos animales de senescencia acelerada, se ha observado que la liberación de Klotho por adenovirus a nivel de la válvula aórtica inhibía el proceso inflamatorio a ese nivel, con reducción de MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1), ICAM-1 y factor de crecimiento transformante beta⁷⁹. Estos efectos han sido corroborados en estudios en células intersticiales humanas obtenidas a partir de explantes de válvula aórtica, donde la administración de Klotho recombinante suprimía la activación de NF- κ B y reducía la producción de mediadores inflamatorios⁸⁰.

En otros modelos experimentales, como en la cardiomiopatía diabética, trabajos *in vitro* e *in vivo* han demostrado los efectos antiinflamatorios de Klotho a través de diversas acciones, como el aumento de la expresión del factor nuclear eritroide-2, el bloqueo de la activación de NF- κ B, la supresión de la proteína TXNIP (*thioredoxin-interacting protein*), inhibiéndose así la activación del inflammasoma NLRP3 (*NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*), y la expresión de TNF- α , IL-1-beta e IL-18^{81,82}. Del mismo modo, se han demostrado las propiedades de Klotho como modulador de la inflamación a nivel renal, donde regula la activación de NF- κ B y suprime la producción de citocinas proinflamatorias como MCP-1, IL-6, IL-8 y RANTES (*regulated upon activation, normal t-cell expressed, and secreted*)⁸³.

Captore de fósforo e inflamación

La hiperfosforemia es una complicación prácticamente universal asociada a la ERC, siendo especialmente frecuente en los estadios más avanzados de la enfermedad y en la población en diálisis. El adecuado manejo dietético y la optimización del tratamiento



dialítico son insuficientes en la mayoría de los casos para lograr un adecuado control del fósforo sérico, por lo que el empleo de fármacos captadores de fósforo a nivel intestinal, impidiendo su absorción, es habitual y necesaria. Esta fijación de fósforo se lleva a cabo mediante la utilización de ciertos cationes divalentes y trivalentes, que son capaces de reaccionar con las sales de fósforo solubles presentes en la dieta y formar fosfatos insolubles e inabsorbibles en el tracto digestivo.

Algunos estudios han demostrado que la reducción y el mantenimiento a largo plazo de la concentración sérica de fósforo en niveles dentro del rango de la normalidad se asocia a un descenso de la concentración de PCR y FGF-23, con una correlación significativa entre el descenso de P y la reducción de los parámetros inflamatorios⁸⁴. Adicionalmente al

control de P *per se*, se ha señalado la importancia de potenciales efectos pleiotrópicos de algunos captadores de fósforo como moduladores de la inflamación, siendo relevante diferenciar en este contexto la naturaleza de los captadores. En este sentido, son escasos los trabajos que han analizado de forma comparativa el efecto de captadores cálcicos frente a no cálcicos sobre la inflamación. Sin embargo, los resultados han sido consistentes, indicando que los captadores de P de contenido no cálcico asocian efectos adicionales como moduladores de la inflamación, que se traducen en el descenso de las concentraciones de diferentes moléculas inflamatorias, como PCR, TNF- α e IL-6, así como la reducción de los niveles de expresión del ARNm de estas citocinas en células mononucleares circulantes⁸⁴⁻⁸⁸.

Puntos clave

- La hiperfosforemia y las alteraciones de los elementos reguladores de su homeostasis se han consolidado como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad renal y la morbimortalidad cardiovascular asociada a la enfermedad renal crónica.
- La regulación endocrina de la homeostasis del fósforo se fundamenta en la interacción de tres elementos principales: el sistema FGF-23/Klotho, la hormona paratiroidea y la vitamina D.
- La existencia de un estado inflamatorio subclínico de carácter crónico es una característica prácticamente consustancial de la ERC, cuyas causas son diversas, y con consecuencias relacionadas con muchas de las complicaciones asociadas a la enfermedad renal, incluyendo anemia, malnutrición, alteraciones del metabolismo óseo-mineral y morbimortalidad.
- Las alteraciones del metabolismo del fósforo y sus elementos reguladores (hiperfosforemia, descenso de Klotho, incremento de FGF-23 y reducción de calcitriol) son factores inductores de inflamación en la ERC, tanto por mecanismos directos como indirectos. En muchos casos, existen sistemas de retroalimentación positivos que perpetúan y amplifican la respuesta inflamatoria.
- El control de la hiperfosforemia mediante el uso de captadores de fósforo se ha asociado con efectos moduladores de la inflamación. En este sentido, algunos de estos fármacos, más allá de la reducción de la concentración sérica de fósforo, presentan potenciales efectos pleiotrópicos, incluyendo una actividad antiinflamatoria.
- A la hora de la elección y prescripción de un captador de fósforo, es importante conocer las características diferenciales de estos fármacos, incluyendo el potencial beneficio adicional relacionado con la modulación de la inflamación.



Bibliografía

- Ashley K, Cordell D, Mavinic D. A brief history of phosphorus: from the philosopher's stone to nutrient recovery and reuse. *Chemosphere*. 2011;84:737-46.
- Jerro CJ, Ritz E, Townend JN. Phosphate: are we squandering a scarce commodity? *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:163-8.
- Razzaque MS. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120:91-7.
- Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:685-706.
- Peacock M. Phosphate Metabolism in Health and Disease. *Calcif Tissue Int*. 2020.
- Mirams M, Robinson BG, Mason RS, Nelson AE. Bone as a source of FGF23: regulation by phosphate? *Bone*. 2004;35:1192-9.
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6500-5.
- Baum M, Schiavi S, Dwarakanath V, Quigley R. Effect of fibroblast growth factor-23 on phosphate transport in proximal tubules. *Kidney Int*. 2005;68:1148-53.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:429-35.
- Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and phosphorus in vivo. *J Biol Chem*. 2005;280:2543-9.
- Prie D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1717-22.
- 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.
- Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007;195:125-31.
- Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2683-8.
- Donate Correa J, Muros de Fuentes M, Mora Fernández C, Navarro González JF. FGF23/Klotho axis: Phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2012;23:37-46.
- Lim K, Groen A, Molostvov G, Lu T, Lilley KS, Snead D, et al. α -Klotho Expression in Human Tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E1308-18.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444:770-4.
- Scanni R, vonRotz M, Jehle S, Hulter HN, Krapf R. The human response to acute enteral and parenteral phosphate loads. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2730-9.
- Rodríguez-Ortiz ME, López 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.
- Quinn SJ, Thomsen AR, Pang JL, Kantham L, Bräuner-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.
- Smith ER, Hewitson TD, Jahnen-Dechent W. Calciprotein particles: mineral behaving badly? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29:378-86.
- Akiyama KI, Miura Y, Hayashi H, Sakata A, Matsumura Y, Kojima M, et al. Calciprotein particles regulate fibroblast growth factor-23 expression in osteoblasts. *Kidney Int*. 2020;97:702-12.
- González Parra E, González Casaus ML, Ortiz A, Egido J. FGF23 y fósforo: implicaciones en la práctica clínica. *Nefrología*. 2011;2:4-11.
- Lloret MJ, Bover J, DaSilva I, Furlano M, Ruiz-García C, Ayasreh N, et al. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext*. 2013;4:2-10.
- Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate toxicity in CKD: The killer among us. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1088-100.
- Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. Direct evidence for a causative role of FGF-23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;78:975-80.
- Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: A sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:352-9.
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503-33.
- Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones 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.
- Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Nakatani T, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280:1015-20.
- Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, et al. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One*. 2014;9:e86301.



32. Barker SL, Pastor J, Carranza D, Quiñones H, Griffith C, Goetz R, *et al.* The demonstration of α -Klotho deficiency in human chronic kidney disease with a novel synthetic antibody. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:223-33.
33. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: Sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002;15:329-37.
34. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, *et al.* Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65:1009-16.
35. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015;39:84-92.
36. Ebert T, Pawelzik SC, Witasp A, Arefin S, Hobson S, Kublickiene K, *et al.* Inflammation and premature ageing in chronic kidney disease. *Toxins.* 2020;12:227.
37. Ruiz Andres O, Sánchez Niño MD, Moreno JA, Ruiz Ortega M, Ramos AM, Sanz AB, *et al.* Downregulation of kidney protective factors by inflammation: role of transcription factors and epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311:F1329-40.
38. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:S49-55.
39. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, eimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1624-30.
40. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, *et al.* Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2337-43.
41. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros M, Herrera H, Garcia J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1646-54.
42. Santamaría R, Díaz-Tocados JM, Pendón-Ruiz de Mier V, 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.
43. Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, Taniguchi M, Noguchi H, Nakano T, *et al.* Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F1418-28.
44. Martínez-Moreno JM, Herencia C, de Oca AM, Díaz-Tocados JM, Vergara N, Gómez-Luna MJ, *et al.* High phosphate induces a pro-inflammatory response by vascular smooth muscle cells and modulation by vitamin D derivatives. *Clin Sci (Lond).* 2017;131:1449-63.
45. Russello SV. Assessing cellular protein phosphorylation: high throughput drug discovery technologies. *Assay Drug Dev Technol.* 2004;2:225-35.
46. Viatour P, Merville MP, Bours V, Chariot A. Phosphorylation of NF-kappaB and I kappaB proteins: implications in cancer and inflammation. *Trends Biochem Sci.* 2005;30:43-52.
47. Ihnatko R, Kubes M. TNF signalling: early events and phosphorylation. *Gen Physiol Biophys.* 2007;26:159-67.
48. McCarthy GM, Augustine JA, Baldwin AS, Christopherson PA, Cheung HS, Westfall PR, *et al.* Molecular mechanism of basic calcium phosphate crystal-induced activation of human fibroblasts. Role of nuclear factor -B, activator protein I, and protein kinase C. *J Biol Chem.* 1998;273:35161-9.
49. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, Florey O, Smythe CD, McCarthy GM, *et al.* Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res.* 2005;96:1248-56.
50. Nadra I, Boccaccini AR, Philippidis P, Whelan LC, McCarthy GM, Haskard DO, *et al.* Effect of particle size on hydroxyapatite crystal induced tumor necrosis factor alpha secretion by macrophages. *Atherosclerosis.* 2008;196:98-105.
51. Kuro-o M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nature Reviews Nephrology.* 2013;9:650-60.
52. Kuro-o M. Calciprotein particles (CPP): a true culprit of phosphorus woes? *Nefrología.* 2014;34:1-4.
53. Disthabanchong S. Phosphate and Cardiovascular Disease beyond Chronic Kidney Disease and Vascular Calcification. *Int J Nephrol.* 2018;3162806.
54. Viegas CS, Santos L, Macedo AL, Matos AA, Silva AP, Neves PL, *et al.* Chronic Kidney Disease Circulating Calciprotein Particles and Extracellular Vesicles Promote Vascular Calcification: A Role for GRP (Gla-Rich Protein). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:575-87.
55. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Rajkumar C, McMahon LP, Holt SG. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1957-66.
56. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One.* 2013;8:e60904.
57. Smith ER, Hewiston TD, Hanssen E, Holt SG. Biochemical transformation of calciprotein particles in uraemia. *Bone.* 2018;110:355-67.
58. Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS, Fogelman I, Goldsmith DJ, Hampson G. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2010;21:1853.
59. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Naveethan SD, Anderson AH, *et al.* Chronic Renal Insufficiency Cohort. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1155-62.
60. 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;90:985-6.



61. 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 Lett.* 2016;590:53-67.
62. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393-408.
63. Almeida Moreira Leal LK, Lima LA, Alexandre de Aquino PE, Costa de Sousa JA, Jataí Gadelha CV, Felício Calou IB, et al. Vitamin D (VD₃) antioxidative and anti-inflammatory activities: Peripheral and central effects. *Eur J Pharmacol.* 2020;28:173099.
64. Francis C, David V. Inflammation regulates fibroblast growth factor 23 production. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:325-32.
65. Samadfam R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L, Bolivar I, Goltzman D. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology.* 2009;150:4835-45.
66. Yan L, Bowman MA. Chronic sustained inflammation links to left ventricular hypertrophy and aortic valve sclerosis: a new link between S100/RAGE and FGF23. *Inflamm Cell Signal.* 2014;1:e279.
67. David V, Martin 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.
68. Ito N, Wijenayaka AR, Prideaux M, Kogawa M, Ormsby RT, Evdokiou A, et al. Regulation of FGF23 expression in IDG-SW3 osteocytes and human bone by pro-inflammatory stimuli. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:208-18.
69. Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, et al. Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation. *J Bone Miner Metab.* 2015;33:342-54.
70. Durlacher-Betzer K, Hassan A, Levi R, Axelrod J, Silver J, Naveh-Many T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;94:315-25.
71. Glosse P, Fajol A, Hirche F, Feger M, Voelkl J, Lang F, et al. A high-fat diet stimulates fibroblast growth factor 23 formation in mice through TNF α upregulation. *Nutr Diabetes.* 2018;8:36.
72. Olauson H, Lindberg K, Amin R, Jia T, Wernerson A, Andersson G, et al. Targeted deletion of Klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1641-51.
73. Fernández-Fernández B, Izquierdo MC, Valiño-Rivas L, Nastou D, Sanz AB, Ortiz A, et al. Albumin Downregulates Klotho in Tubular Cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1712-22.
74. Martín-Núñez E, Donate-Correa J, López-Castillo Á, Delgado-Molinós A, Ferri C, Rodríguez-Ramos S, et al. Soluble levels and endogenous vascular gene expression of KLOTHO are related to inflammation in human atherosclerotic disease. *Clin Sci (Lond).* 2017;131:2601-9.
75. Martín-Núñez E, Donate-Correa J, Ferri C, López-Castillo Á, Delgado-Molinós A, Hernández-Carballo C, et al. Association between serum levels of Klotho and inflammatory cytokines in cardiovascular disease: a case-control study. *Aging (Albany NY).* 2020;12:1952-64.
76. 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 (Lond).* 2020;134:15-32.
77. Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, Oguro R, Hanasaki H, Kida I, et al. Klotho suppresses TNF- α -induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF- κ B activation. *Endocrine.* 2009;35:341-6.
78. Liu F, Wu S, Ren H, Gu J. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nat Cell Biol.* 2011;13:254-62.
79. Chen J, Fan J, Wang S, Sun Z. Secreted Klotho Attenuates Inflammation-Associated Aortic Valve Fibrosis in Senescence-Accelerated Mice P1. *Hypertension.* 2018;71:877-85.
80. The E, Yao Q, Zhang P, Zhai Y, Ao L, Fullerton DA, et al. Mechanistic Roles of Matrilin-2 and Klotho in Modulating the Inflammatory Activity of Human Aortic Valve Cells. *Cells.* 2020;9:385.
81. Li X, Li Z, Li B, Zhu X, Lai X. Klotho improves diabetic cardiomyopathy by suppressing the NLRP3 inflammasome pathway. *Life Sci.* 2019;234:116773.
82. Guo Y, Zhuang X, Huang Z, Zou J, Yang D, Hu X, et al. Klotho Protects the Heart From Hyperglycemia-Induced Injury by Inactivating ROS and NF- κ B-mediated Inflammation Both in Vitro and in Vivo. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864:238-51.
83. Izquierdo MC, Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ruiz-Andres O, Poveda J, et al. Klotho, Phosphate and Inflammation/Ageing in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:iv6-10.
84. 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.
85. Shantouf R, Budoff MJ, Ahmadi N, Tinao J, Flores F, Kallantar-Zadeh K. Effects of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders on Lipid and Inflammatory Markers in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2008;28:275-9.
86. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Donate-Correa J, Cazaña-Pérez V, García-Pérez J. Effect of Phosphate Binders on Serum Inflammatory Profile, Soluble CD14, and Endotoxin Levels in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2272-9.
87. Ruggiero B, Trillini M, Tartaglione L, Rotondi S, Perticucci E, Tripepi R, et al. Effects of Sevelamer Carbonate in Patients With CKD and Proteinuria: The ANSWER Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:338-50.
88. Navarro-González JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, García-García P, Getino MA, García-Pérez J, et al. Lanthanum carbonate modulates inflammatory profile in hemodialysis patients: Relationship with fibroblast growth factor-23. *Eur J Inflamm.* 2013;11:75-86.



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 hidrocóloro de sevelámero sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo, rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de interacciones y se debe considerar una monitorización cuidadosa de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su retirada. Levotiroxina. En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en pacientes que reciben carbonato de sevelámero y levotiroxina. Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivos para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se puede excluir la posible reducción en la absorción. El medicamento antiarrítmico se debe tomar al menos una hora antes o tres horas después de Renvela, y se debe considerar realizar un control sanguíneo. Inhibidores de la bomba de protones. Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones si se administran de forma concomitante con carbonato de sevelámero. Se debe tener precaución cuando se prescribe IBP a pacientes tratados de manera concomitante con Renvela. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Renvela. Biodisponibilidad. El carbonato de sevelámero no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar cualquier medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después del carbonato de sevelámero, o el médico debe considerar la monitorización de los niveles sanguíneos. Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sevelámero en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción cuando el sevelámero se administró a ratas a altas dosis (ver sección 5.3). También se ha demostrado que sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver las secciones 4.4 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Carbonato de sevelámero sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras haberse llevado a cabo una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto. Lactancia. Se desconoce si el sevelámero/metabolitos se excreta en la leche materna. La naturaleza no absorbible del sevelámero indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con carbonato de sevelámero tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con carbonato de sevelámero para la mujer. Fertilidad. No existen datos sobre el efecto de sevelámero en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales muestran que sevelámero no afecta a la fertilidad en ratas machos o hembras a exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de BSA relativa. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de sevelámero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia ($\geq 5\%$ 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 hidrocóloro) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes en hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con hidrocóloro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocóloro de sevelámero) y 128 pacientes con ERC que no estaban sometidos a diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con hidrocóloro de sevelámero y 49 con carbonato de sevelámero). En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas que ocurrieron durante los ensayos clínicos o que fueron notificadas espontáneamente a partir de la experiencia poscomercialización incluidas por orden de frecuencia. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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 hidrocóloro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelámero en una dosis diaria única. Los síntomas observados en caso de sobredosis son similares a las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8, que incluyen principalmente el estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales conocidos. Se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Alginato de propilenglicol (E405). Sabor a Crema cítrica. Cloruro de sodio. 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 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 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 hidrocloreuro 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 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, 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 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. 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.

• 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 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 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 hidrocloreuro 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 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, 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 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

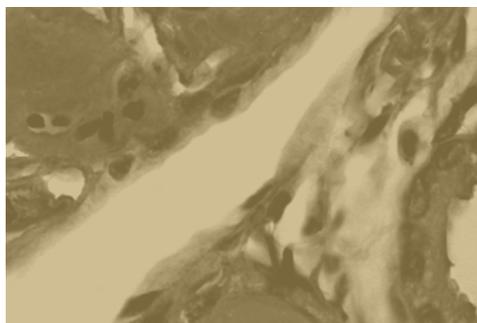
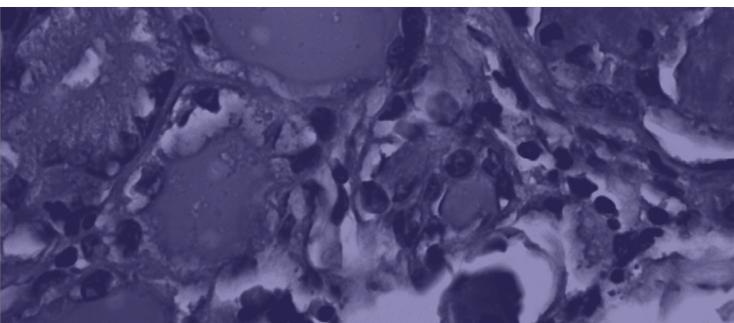
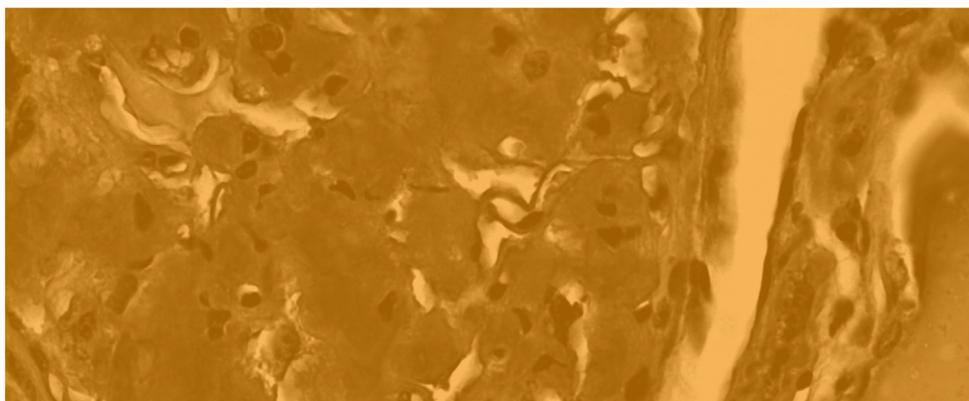
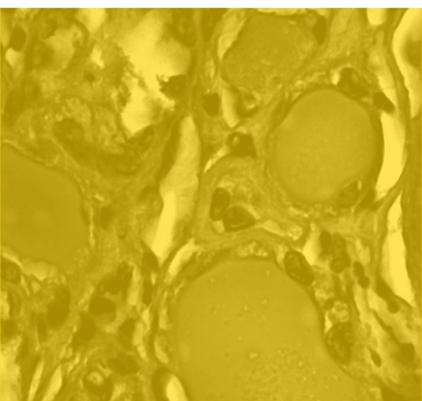
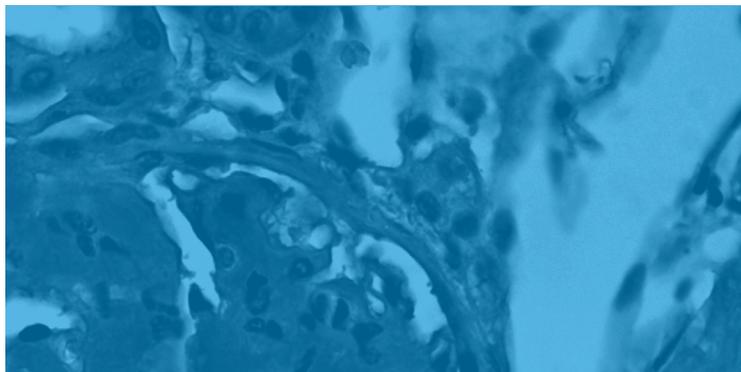
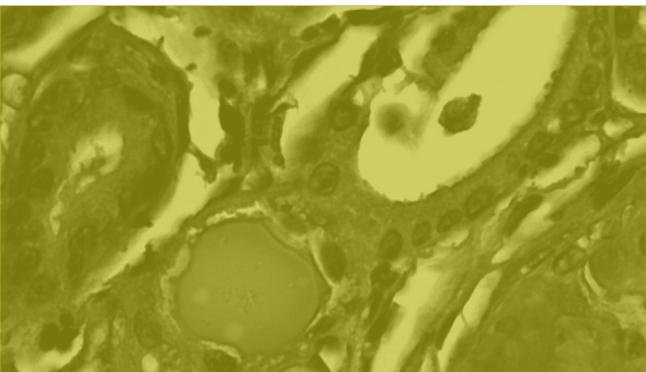
esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-17394-46-2

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-2001412 v1 - Julio 2020