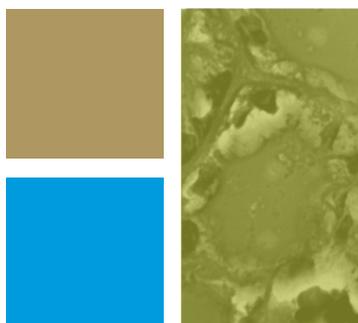
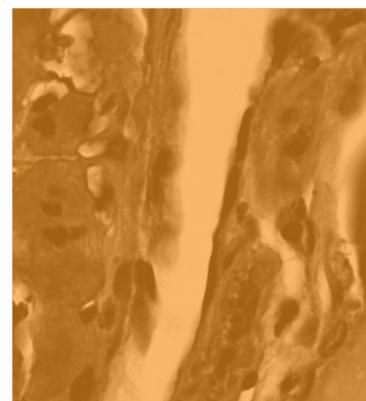
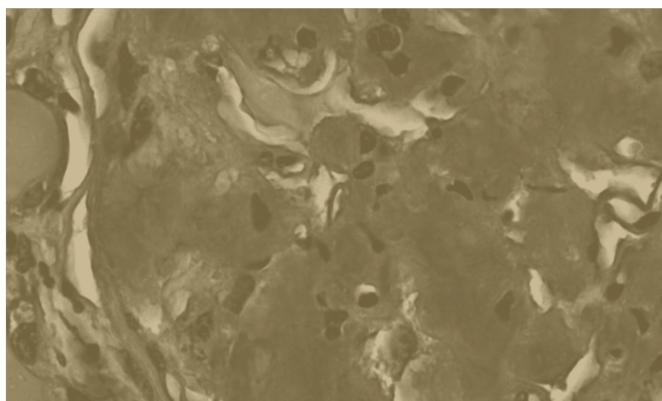
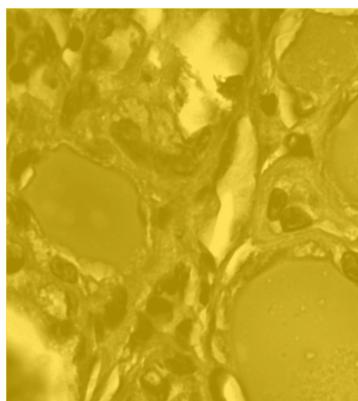
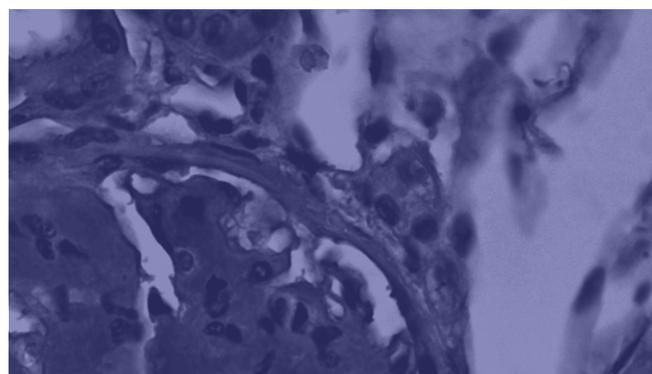
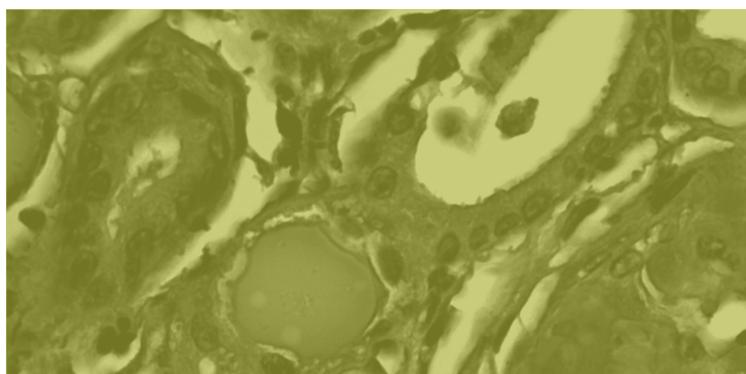


Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA



**HIGHLIGHTS DE LAS GUÍAS
KDIGO 2021 PARA EL MANEJO
DE LAS ENFERMEDADES
GLOMERULARES**

■ **Dra. Iara DaSilva**
Dr. Víctor López-Báez

Más allá del control del fósforo¹⁻⁷

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



Renvela®, tu aliado de confianza.
carbonato de sevelámero

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



Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA

Monografías coordinadas por:

Dr. Jordi Bover Sanjuán

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

Highlights de las guías KDIGO 2021 para el manejo de las enfermedades glomerulares

Dra. Iara DaSilva

Dr. Víctor López-Báez

Índice

Introducción.....	5
Principios generales en el manejo de enfermedades glomerulares	5
Nefropatía IgA (NIgA).....	7
Nefropatía membranosa	9
Síndrome nefrótico idiopático: enfermedad por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria	13
Glomerulonefritis asociada a infecciones.....	15
Glomerulonefritis mediadas por inmunoglobulinas y complemento con patrón histológico de glomerulonefritis membrano-proliferativa	17
Vasculitis asociadas anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	19
Glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular.....	22
Nefritis lúpica.....	22
Prevención de fracturas.....	24
Conclusión	25
Puntos clave	26
Bibliografía.....	27



Highlights de las guías KDIGO 2021 para el manejo de las enfermedades glomerulares

Dra. Iara DaSilva, Dr. Víctor López-Báez

Departamento de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Dra. Iara DaSilva

E-mail: isilvasa.germanstrias@gencat.cat

Resumen

Desde el año 2012, en que se publicaron por primera vez las guías *Kidney Disease Initiative Global Outcomes* (KDIGO), varias han sido las nuevas aportaciones que se han producido en este campo complejo y que han derivado en las notables novedades que han sido recientemente publicadas en 2021.

En este número 5 de *Actualidad Renal en Metabolismo Óseo Mineral*, queremos proporcionar al lector un resumen simple de las guías que consideramos más relevantes, tanto desde el punto de vista diagnóstico, pronóstico como terapéutico, y subrayar los cambios más importantes que se han producido, con atención especial a algunas situaciones específicas.

Esta monografía debiera ser útil especialmente a aquellos nefrólogos “pluripotenciales”, para los cuales resulta más difícil el seguimiento de cerca de las novedades que se han producido en el campo de las glomerulopatías y nefropatías autoinmunes.

Tratamos de enfatizar la importancia de la individualización de tratamientos y la toma de decisiones compartidas con el paciente (incluyendo la prevención de fracturas en pacientes tratados con glucocorticoides) en un área de la nefrología en la que existe todavía una carencia de estudios que proporcionen altos grados de evidencia.



Introducción

Las primeras guías KDIGO de enfermedades glomerulares se publicaron por primera vez en 2012¹ y, desde entonces, hubo enormes avances en la comprensión de su patogénesis, la identificación y el uso clínico de nuevos biomarcadores, y se han evaluado nuevas terapias, debido al aumento considerable del número de ensayos clínicos.

En nefrología, hay decenas de registros, y nuestras revistas están repletas de estudios observacionales, series e informes de casos². Ya publicamos con anterioridad que más del 60% de las guías nefrológicas, en general (es decir, de trasplante renal, alteraciones del metabolismo óseo-mineral, etc.), pero también las que conciernen a la enfermedad glomerular, tienen un bajo grado de evidencia (según el sistema de clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación, GRADE 2, acrónimo de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)³.

Por tanto, la mayoría son equivalentes a “sugerencias” que serían apropiadas para la mayor parte de los pacientes, pero no para todos, de modo que requieren compartir la información disponible que facilite una decisión consensuada con ellos.

En este sentido, estas actualizaciones permiten también luchar contra el fenómeno del “anclamiento” para aquellos nefrólogos “pluripotenciales” a los cuales resulta más difícil el seguimiento de cerca de las novedades que se han producido en este campo específico, pero que afecta al 25% de los pacientes (excluyendo la nefropatía diabética) con enfermedad renal crónica (ERC).

El “anclamiento” es un hecho y se refleja en que es muy común que, una vez que se adopta una creencia con relación a un concepto, cuando esta es confrontada con nuevos datos, en general, existe la tendencia de no movernos de nuestra posición como deberíamos². Si los nuevos datos son positivos, los “creyentes” aceptan esos nuevos datos, mientras que los “no creyentes” encuentran una razón para desacreditarlos².

Del mismo modo, tenemos una tendencia a recordar y referir los estudios que confirman nuestra visión e ignorar a los que no lo hacen, un hecho especialmente relevante en campos como la patología

glomerular, en los que el número de estudios practicados y el de casos incluidos son muy inferiores a otras especialidades y, además, por la naturaleza de la patología, conllevan una heterogeneidad importante².

En este sentido, queremos resaltar un cambio importante que se ha producido en estas guías KDIGO 2021⁴, el de dividir las afirmaciones ahora en recomendaciones y puntos prácticos. Las primeras se corresponderían a las *recomendaciones* previas (GRADE 1) y las segundas, de algún modo, a las *sugerencias* previas (GRADE 2). Los puntos prácticos serían afirmaciones, figuras o algoritmos consensuados sobre aspectos específicos a juicio de expertos, pero con evidencia limitada.

A diferencia de las recomendaciones, muchos de estos puntos prácticos no evalúan la calidad de la evidencia (GRADE A, B, C o D)⁴ (Tabla 1).

Por lo tanto, en concreto, se requieren más ensayos clínicos aleatorizados para proporcionar pruebas más fiables y así mejorar los resultados de los pacientes con glomerulopatías².

Principios generales en el manejo de enfermedades glomerulares

Obviamente, la biopsia renal continúa siendo el “patrón oro” para el diagnóstico y manejo de las enfermedades glomerulares^{5,6}, y se debe considerar su repetición si la nueva información puede variar el diagnóstico, suponer un cambio en el tratamiento o también en el pronóstico del paciente.

En la práctica clínica habitual, es probable que haya un incremento en el número de biopsias en los próximos años, por una parte, explicado por el aumento de diagnóstico de entidades esencialmente histológicas como la nefropatía C3 y la enfermedad por depósitos de cadenas ligeras, y, por otra parte, debido también al nuevo concepto de remisión inmunológica frente a remisión clínica, como es el caso de las nefropatías membranosa y lúpica^{7,8}.

En el caso de patología glomerular, las guías KDIGO aconsejan aún la clásica recogida de orina de 24 horas (con sus limitaciones) en adultos y la ratio proteína/creatinina (RPC) (y/o una “supuesta”



Tabla 1. Recomendaciones frente a “puntos prácticos”

Las recomendaciones son usadas cuando...	Los puntos prácticos son usados cuando...
Se realizó una revisión sistemática.	No se realizó una revisión sistemática.
Se dispone de una evidencia amplia/significativa.	La evidencia es insuficiente.
La evidencia muestra una clara preferencia por una acción sobre las alternativas.	La evidencia no es concluyente o la opción alternativa es ilógica.
La orientación es siempre aplicable.	La orientación para el médico es facultativa.
Las declaraciones de consenso están basadas con evidencia y discusión explícita o es necesario un equilibrio entre beneficios y daños, valores y preferencias.	Se necesitan declaraciones de consenso que proporcionen orientaciones en ausencia de evidencia. Los beneficios y los daños no se discutirán explícitamente.
La aplicación de la guía requiere una discusión explícita de valores y preferencias o de consideraciones de recursos.	La guía no requiere una discusión explícita de valores y de preferencias o de consideraciones de recursos, aunque está implícito que estos factores fueron considerados.
La guía requiere una explicación más detallada en el texto.	La guía puede ser más útil como una tabla, figura o algoritmo.

Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.

recogida de orina de 24 horas) en la primera orina de la mañana en niños.

Aunque la proporción de albúmina/creatinina puntual y el RPC son útiles en el manejo clínico general, no son lo suficientemente precisas cuando se toman decisiones terapéuticas sobre el uso de medicamentos de alto riesgo ante pequeños cambios en la proteinuria^{9,10}.

No obstante, vale la pena recordar que las propias guías españolas sobre proteinuria¹¹ mencionan que el cociente RPC (por ejemplo, g de proteína/g de creatinina) se suele correlacionar adecuadamente con la proteinuria de 24 horas, especialmente en rangos no extremos (síndrome nefrótico [SN] moderado-severo), y puede ser muy útil también para el seguimiento de estos pacientes.

Sobre la evaluación de la función renal, aunque las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (FGe) no se han validado específicamente en la población de pacientes con enfermedades glomerulares, las técnicas más nuevas y precisas siguen presentando continuos avances (epidemiología de insuficiencia renal crónica [CKD-EPI, *chronic kidney disease epidemiology*], Schwartz, FAS...)^{12,13}, siendo la ecuación del Grupo Colaborativo para el Estudio de la Epidemiología de la ERC (CKD-EPI) la más usada actualmente¹⁴. Asimismo, se debe realizar una evalua-

ción rutinaria del sedimento urinario, la morfología y los cilindros en todas las formas de glomerulonefritis.

Pocos cambios se han producido en cuanto a los consejos generales sobre hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, evitar la obesidad y la abstinencia de tabaco), en el manejo del edema, la hipertensión y la proteinuria, respecto a las anteriores guías, subrayándose el consejo de disminuir la dosis o suspender el tratamiento con diuréticos o inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA) cuando exista riesgo de depleción de volumen, por ejemplo, con enfermedades intercurrentes.

Los captadores de potasio (K) pueden usarse para reducir el K a la normalidad y permitir el uso de iSRA para el control de la presión arterial y/o de la proteinuria. Asimismo, se debe considerar el tratamiento de la dislipemia en pacientes con SN (inicialmente estatinas), especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, incluyendo hipertensión arterial o diabetes¹⁵.

La anticoagulación ha de usarse obviamente en pacientes con eventos tromboembólicos (por ejemplo, en el contexto de SN) y debe evaluarse su uso profiláctico si se considera la existencia de un riesgo de trombosis superior al riesgo de sangrado (por ejemplo, en pacientes con SN por nefropatía membranosa [NM] con albúmina sérica <20 o 25 g/L¹⁶).



Del mismo modo, se enfatiza la profilaxis infecciosa y los programas de vacunación específicos para los pacientes inmunodeprimidos, condicionados por el tratamiento inmunosupresor utilizado, y se subraya también la necesidad de minimizar la inmunosupresión en lo posible.

Como novedades, las nuevas guías KDIGO establecen nuevos factores de riesgo determinantes de pérdida progresiva de función renal, como: prematuridad (bajo peso al nacer), disturbios del sueño, obesidad y factores genéticos¹⁷⁻²¹. Asimismo, se resalta la necesidad de coordinar un equipo multidisciplinar nefroobstétrico para el manejo de embarazadas y mujeres en edad fértil, afectas de alguna glomerulopatía y con deseo gestacional^{22,23}.

Nefropatía IgA (NIgA)

Las nuevas guías KDIGO recomiendan el uso del sistema de puntuación MEST-C (hipercelularidad **M**esangial y **E**ndocapilar, glomeruloesclerosis segmentaria, fibrosis **i**ntersticial/atrofia **T**ubular, **C**recientes [semilunas] epiteliales), dando la oportunidad de usar la histología para predecir el pronóstico renal independiente de la proteinuria, de la presión arterial y del FGe²⁴. Asimismo, el estudio de validación europeo de la clasificación Oxford para la nefropatía IgA (VALIGA) confirmó la asociación de M1, S1 y T1/2 con resultados renales, y la asociación de M1 y E1 con el aumento posterior de la proteinuria²⁵.

Un amplio estudio multicéntrico de pacientes con NIgA demostró que las semilunas celulares o fibrocelulares se asocian con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal. La presencia de semilunas en al menos el 25% de los glomérulos de la biopsia renal se asoció de forma independiente a una disminución mayor del 50% en el FGe o progresión a ERC en estadio G5D²⁵.

Sin embargo, es importante subrayar que no se debe considerar el sistema de puntuación MEST-C como una herramienta que dirija el tratamiento^{26,27}. Tampoco hay evidencia para el inicio del tratamiento inmunosupresor según la presencia o el número de semilunas en la biopsia renal, pues se debe correlacionar con la clínica y valorar el grado de inflamación en la biopsia²⁶⁻²⁸.

Al igual que las guías KDIGO del año 2012, el tratamiento se centra en estrategias no inmunosupresoras como terapia de soporte y cambios del estilo de vida para ralentizar la progresión a ERC en estadio G5D¹. En el manejo inicial con medidas higiénico-dietéticas comunes, se enfatiza el uso de iSRA a dosis máximas toleradas, y debe instaurarse, independientemente de la presión arterial, con proteinurias >0,5 g/24 h.

El uso de glucocorticoides (GC) en la nefropatía IgA sigue siendo objeto de controversia. Las antiguas guías KDIGO sugerían el inicio de tratamiento con GC a dosis elevadas^{29,30} en los casos de persistencia de la proteinuria >1 g/día y FGe >50 mL/min/1,73 m² después de 3-6 meses de tratamiento de soporte optimizado¹.

No obstante, en 2015 se publicó un ensayo (STOP-IgAN) que demostró una reducción transitoria significativa de la proteinuria durante tres años en el grupo que recibió GC, pero no tuvo ningún impacto en el FGe, y se observaron más efectos adversos entre los pacientes que recibieron terapia inmunosupresora³⁰.

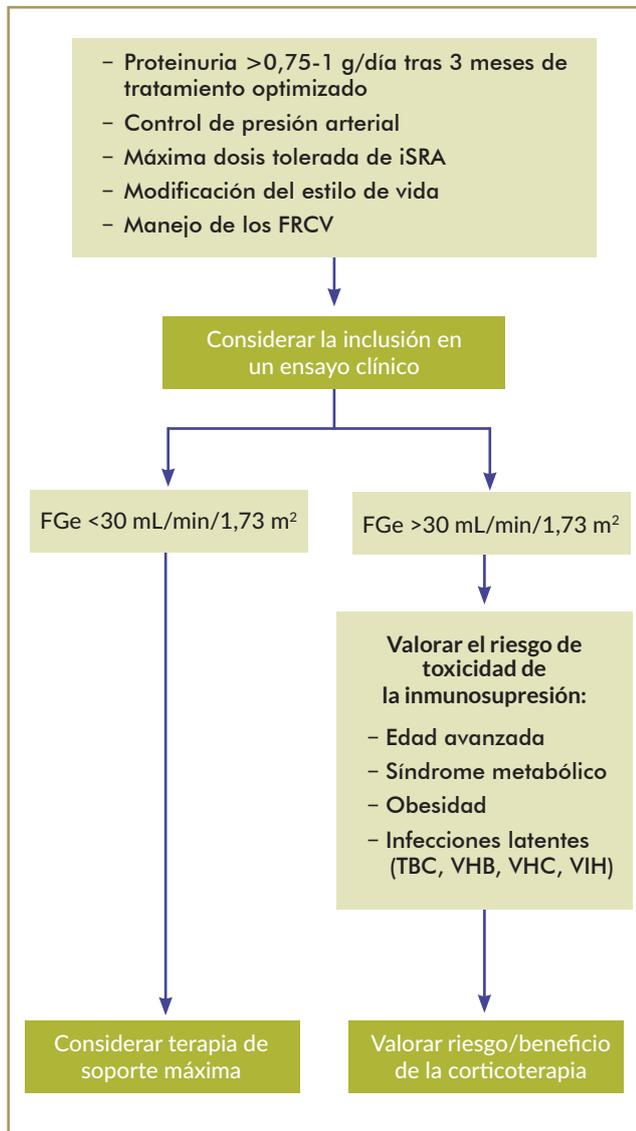
A posteriori, la evaluación terapéutica de esteroides en el ensayo del Estudio Global de Nefropatía IgA (TESTING Low Dose Study) finalizó de forma precoz, después de que un análisis intermedio revelara un alto riesgo de eventos adversos graves infecciosos, incluyendo neumonía letal por *Pneumocystis jirovecii*, aunque se observó una reducción significativa del riesgo de disminución del 40% en el FGe o necesidad de diálisis en el grupo tratado con GC⁹.

Con base en esos estudios previos, las nuevas guías KDIGO recomiendan el uso de GC, con dosis más bajas y durante seis meses, solamente a los pacientes con elevado riesgo de progresión a ERC después de tres meses de tratamiento de soporte optimizado, teniendo en cuenta el emergente riesgo de toxicidad del tratamiento y considerando que se debe discutir con el paciente, evaluando los riesgos relativos y los beneficios de la corticoterapia, especialmente en aquellos casos con FGe <50 mL/min/1,73 m².

Es decir, si la proteinuria permanece >0,75-1 g/día después de tres meses de tratamiento optimizado, el riesgo de progresión a ERC es elevado y debería considerarse su inclusión en un ensayo clínico o podría considerarse el uso de GC durante seis meses de forma muy prudente (Figura 1).



Figura 1. Manejo de la nefropatía por inmunoglobulinas A en pacientes con elevado riesgo de progresión a enfermedad renal crónica después de tres meses de tratamiento de soporte optimizado



Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; iSRA: inhibidores del sistema renina-angiotensina; TBC: tuberculosis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Además, se recomienda extrema precaución en pacientes con FGe <30 mL/min/1,73 m², en obesos y, por supuesto, en aquellos pacientes con comorbilidades como diabetes, infecciones latentes (hepatitis vírica, tuberculosis...), úlcera péptica activa, enfermedad psiquiátrica no controlada u osteoporosis severa.

Las nuevas guías no recomiendan el uso de azatioprina (AZA), inhibidores de la calcineurina (ICN) o rituximab (RTX)^{31,32}. El uso de micofenolato mofetilo (MMF) no se recomienda en pacientes no chinos^{33,34}, del mismo modo que no se recomienda la amigdalectomía³⁵, **excepto** en pacientes japoneses.

Son de destacar unas situaciones especiales en el contexto de la NIgA que deben conocerse bien, como es el caso de la presencia de SN (enfermedad de cambios mínimos [ECM] en la microscopía óptica con inmunofluorescencia positiva a IgA). Estos pacientes deberían tratarse siguiendo las guías correspondientes a la ECM. Sin embargo, es importante recordar que los pacientes con proteinuria nefrótica **sin** SN corresponden generalmente a pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y fibrosis tubulointersticial secundarias coexistentes. Por otra parte, los casos con patrón histológico a la microscopía óptica propios de una glomerulonefritis (GN) proliferativa mesangial deberían tratarse como los pacientes de alto riesgo.

Asimismo, se recalca la posible presencia de daño renal agudo (AKI, *acute kidney injury*) en casos de hematuria macroscópica importante y que debe manejarse con terapia de soporte. En estos casos, la ausencia de mejoría de la función renal tras dos semanas del cese de la hematuria aconseja la repetición de la biopsia renal.

De hecho, el AKI puede ser secundario a una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) con presencia de semilunas en la biopsia renal. En estos casos, sí se debe plantear tratamiento con ciclofosfamida (CYC) y GC, como si se tratara de una vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Estudios futuros

Se han logrado importantes avances en la comprensión de la patogénesis de la NIgA, lo que ha dado lugar a nuevas posibilidades terapéuticas. Actualmente, el número de ensayos clínicos aleatorizados ha crecido constantemente, principalmente en fase 2 y 3. Por ejemplo, el estudio NEFIGAN se basa en un estudio previo de asociación del genoma en la NIgA que identificó un *locus* de genes de susceptibilidad



involucrados en la disfunción del sistema inmunitario de la mucosa intestinal³⁶.

En dicho ensayo, se evaluó la seguridad y la eficacia de una nueva formulación de budesonida liberada sobre la mucosa del íleon distal, cuyo tratamiento redujo la proteinuria en pacientes con NIgA después de nueve meses de tratamiento³⁷. En la actualidad, está en curso un ensayo confirmatorio en fase 3.

Además, el estudio PROTECT (NCT03762850) en fase 3 está evaluando los efectos antiproteinúricos y renoprotectores del *sparsentan* en NIgA, un nuevo antagonista de los receptores de angiotensina II y endotelina tipo A de doble acción.

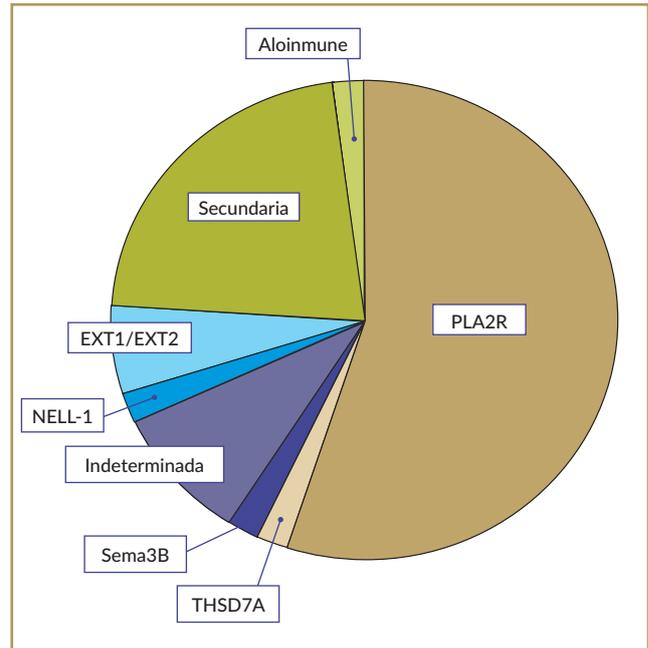
Actualmente, hay otros ensayos en fase de desarrollo que necesitan más evidencia y estudios a largo plazo para ser incluidos en futuras guías como recomendaciones. Entre ellos, destacamos el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 en pacientes no diabéticos^{38,39}, el inhibidor de la tirosina-cinasa esplénica, fostamatinib, un inhibidor del factor B, como el iptacopan y otros inhibidores del complemento, o el bloqueante del ligando inductor de proliferación, atacicept⁴⁰, entre muchos otros.

Nefropatía membranosa

Históricamente, la NM se ha clasificado en idiopática (ahora primaria) y secundaria. La identificación de anticuerpos contra antígenos podocitarios específicos en esta entidad^{41,42} ha supuesto un gran avance para el entendimiento de esta patología, lo que sin duda ha conducido al desarrollo de nuevas estrategias para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento.

Es importante recalcar que la NM **secundaria** representa hasta un 30% de todos los casos (Figura 2). Por tanto, se debe realizar en estudio exhaustivo para descartar otras enfermedades sistémicas, infecciones, malignidad, entre otras, tal y como se resume en la Tabla 2, con la intención de realizar un tratamiento dirigido. Para asegurar un abordaje integral, estas guías KDIGO 2021 recomiendan una evaluación de secundarismos (Figura 3), independientemente de si los anticuerpos contra el receptor de la fosfolipasa A2 (anti-PLA2R) y/o anti el dominio trombospondina-like 7, u otro anticuerpo, están presentes o no.

Figura 2. Distribución de la nefropatía membranosa según la causa



Adaptado de: Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):440-53.
 EXT1/EXT2: antígenos exostosis 1/2; NELL-1: proteína neural factor de crecimiento epidérmico tipo 1; PLA2R: receptor de la fosfolipasa A2; Sema3B: semaphorin 3B; THSD7A: dominio de la trombospondina tipo 1 que contiene 7A.

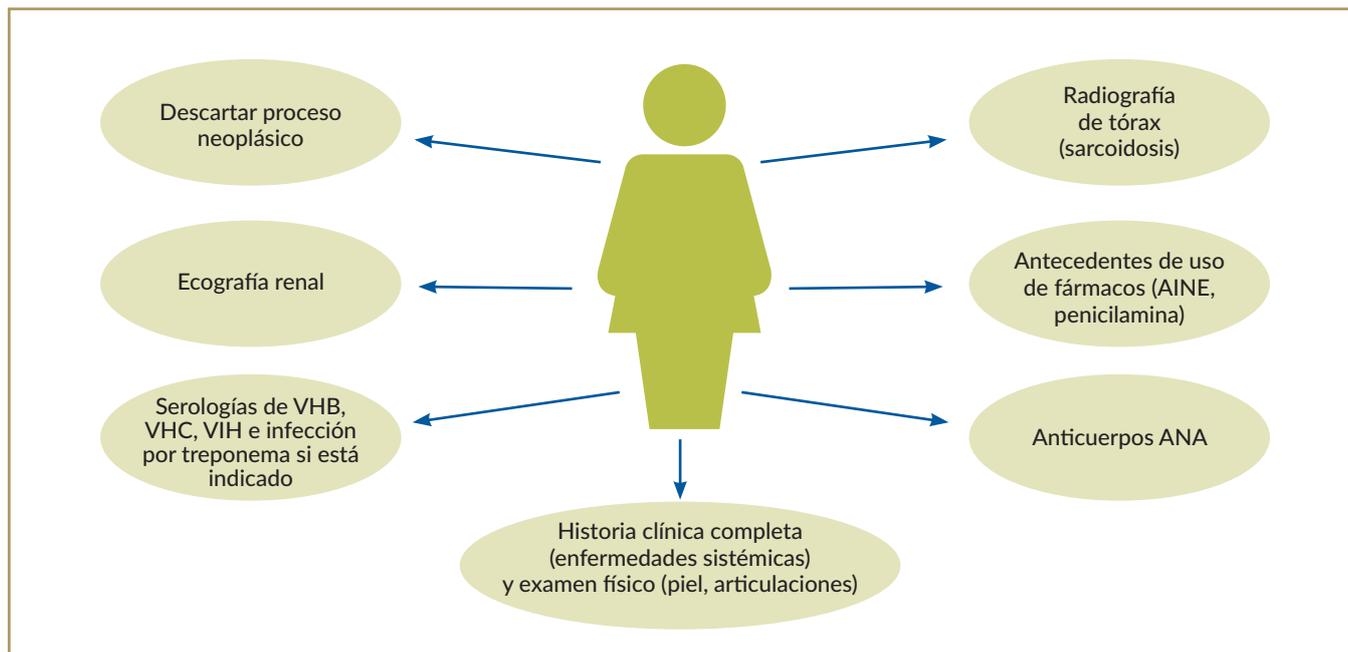
Tabla 2. Causas más comunes de nefropatía membranosa

Primaria
Asociada a PLA2R
Asociada a THSD7A
Asociada a NELL-1
Asociada a Sema3B
No caracterizada
Secundaria
Enfermedades autoinmunes o del colágeno
Enfermedad del tejido conectivo (asociada a EXT1/EXT2)
Infecciones (VIH, VHB, sífilis, malaria)
Drogas o tóxicos (AINE, sales de oro, penicilamina, mercurio)
Malignidad (más frecuente en un tumor de órgano sólido, pero también descrito en asociación a tumores hematológicos)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EXT1/EXT2: antígenos exostosis 1/2; NELL-1: proteína neural factor de crecimiento epidérmico tipo 1; PLA2R: receptor de la fosfolipasa A2; Sema3B: semaphorin 3B; THSD7A: dominio de la trombospondina tipo 1 que contiene 7A; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.



Figura 3. Evaluación del paciente con nefropatía membranosa



Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ANA: anticuerpo antinuclear; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Las guías KDIGO 2021 recomiendan estimar el **riesgo de progresión** que tiene el paciente para desarrollar ERC en estadio G5D teniendo en cuenta la presencia de SN bioquímico con el grado de proteinuria, el deterioro de la función renal en el momento del diagnóstico, además de la posible disminución de más de un 50% de la proteinuria inicial tras seis meses de tratamiento conservador que incluya los iSRA (Tabla 3).

Los títulos de anticuerpo anti-PLA2R (por ejemplo, >50 RU/mL) también pueden indicar la intensidad del proceso autoinmune y esto irá a favor de la necesidad de iniciar tratamiento inmunosupresor⁴³. Por otro lado, la presencia de SN clínico severo y/o el deterioro no explicado de la función renal también podrían ser considerados como criterios suficientes para el inicio de tratamiento inmunosupresor en estos pacientes.

Una vez estratificado el riesgo, estas guías proponen un algoritmo de tratamiento para los pacientes con riesgo **moderado** que incluye RTX o ICN con o sin GC. Para los pacientes con riesgo **elevado**, CYC o

RTX asociado a GC y, como alternativa, RTX asociado a ICN. Por último, para los pacientes con **muy alto riesgo**, las guías proponen CYC asociado a GC, como se presenta en la Figura 4.

Es importante recalcar que los pacientes con anticuerpos anti-PLA2R positivos deberían tener sus niveles monitorizados, dado que se ha demostrado que los cambios en los niveles de dichos anticuerpos durante el seguimiento se correlacionan con cambios en la proteinuria⁴⁴.

Consideramos de especial interés mencionar el estudio del grupo de investigadores MENTOR, publicado en 2019, que incluyó a 130 pacientes con NM. Se aleatorizaron en dos grupos, uno de ellos recibió RTX y el otro, ciclosporina, objetivando que no había diferencias en cuanto a conseguir la remisión tras 12 meses de seguimiento. Sin embargo, tras 24 meses de seguimiento, RTX demostró ser superior para **mantener la remisión** en los que lo recibieron⁴³.

Es importante resaltar que el grupo que recibió ciclosporina dejó de recibirla tras completar 12 meses de seguimiento. Además, el efecto de la ciclosporina



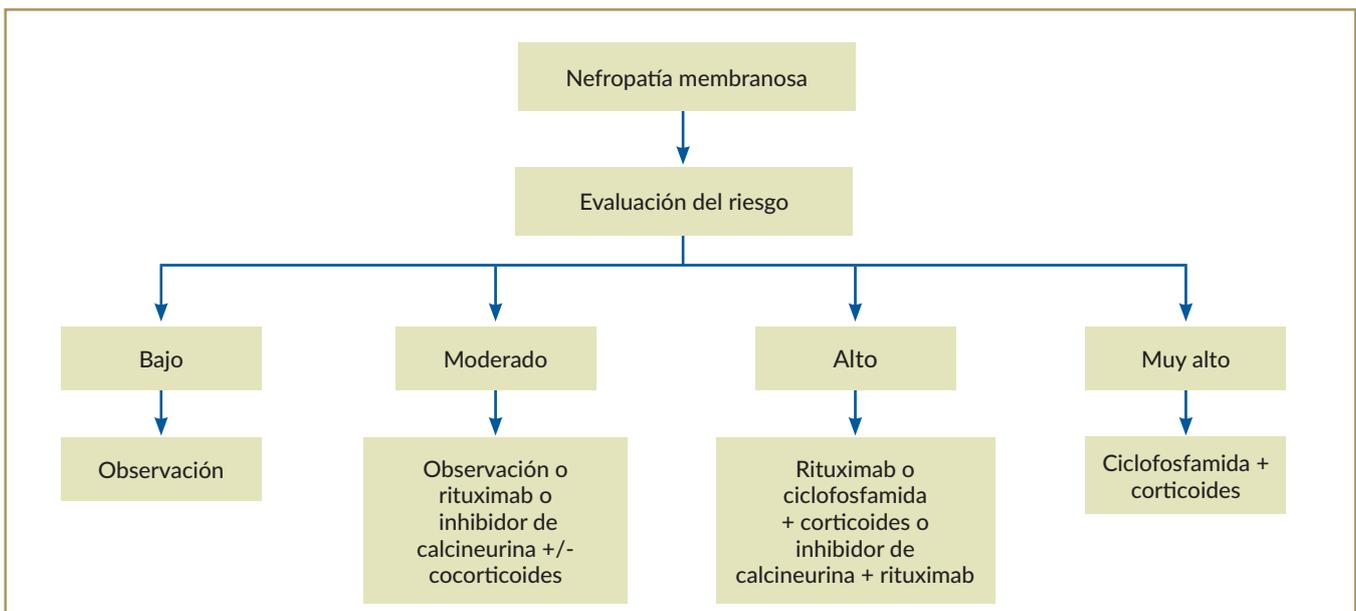
Tabla 3. Criterios clínicos para evaluar el riesgo de progresión del deterioro de función renal

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Función renal conservada proteinuria <3,5 g/24 horas o albumina en plasma >30 g/L O: Función renal conservada, proteinuria <3,5 g/24 horas o un descenso >50% después de 6 meses de tratamiento con IECA/ARAI	Función renal conservada, proteinuria >3,5 g/d sin descenso >50% después de 6 meses de tratamiento con IECA/ARAI	Filtrado glomerular <60 mL/min/1,73 m ² y/o proteinuria >8 g/24 horas después de 6 meses de tratamiento o función renal conservada, pero con proteinuria >3,5 g/24 horas sin descenso >50% después de 6 meses de tratamiento con IECA/ARAI, y al menos uno de los siguientes: - Albumina sérica <25 g/L - Anti-PLA2R >50 RU/mL - Alfa1-microglobulina >40 µg/min - IgG en orina >1 µg/min - Beta-2-microglobulina >250 mg/d - Índice de selectividad >0,20	Síndrome nefrótico que comprometa la vida del paciente o deterioro rápido de la función renal no explicada por otras causas

Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.

Anti-PLA2R: anticuerpos contra el receptor de la fosfolipasa A2; ARAII: antagonista del receptor de angiotensina II; d: día; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IgG: inmunoglobulina G; RU: unidades relativas.

Figura 4. Tratamiento de la nefropatía membranosa basado en el riesgo de progresión



Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.

desaparece casi por completo al tercer día de suspenderla, siendo necesaria una exposición diaria al fármaco. Por otro lado, el efecto del RTX puede durar entre 6 y 12 meses, según sea la capacidad de repoblación de células B que tenga el individuo expuesto,

por lo que su administración se realiza con intervalos no inferiores a seis meses⁴⁵.

Para el **diagnóstico**, a diferencia de las recomendaciones propuestas en las pasadas guías KDIGO 2012¹, la biopsia renal no se considera **obligatoria**



en pacientes con SN, y una prueba positiva para anticuerpos anti-PLA2R con bajo riesgo de progresión de la enfermedad renal, debido a la alta especificidad de los anticuerpos anti-PLA2R para predecir la NM^{46,47}. Sin embargo, es evidente que la biopsia puede proporcionar información adicional en cuanto al grado de cronicidad de la lesión renal, lo que puede ser útil para el uso racional de inmunosupresores.

Para el **seguimiento**, podría ser de ayuda monitorizar el título de anticuerpos anti-PLA2R por periodos no superiores a seis meses. Además, se deben monitorizar los niveles de ICN o el recuento leucocitario con el uso de CYC o el porcentaje de linfocitos B cuando se use RTX.

Asimismo, se debe considerar el uso de profilaxis para pneumocistis y, para ello, animamos al lector para que revise la última actualización aprobada por el *BC Renal Glomerulonephritis Committee* en diciembre del

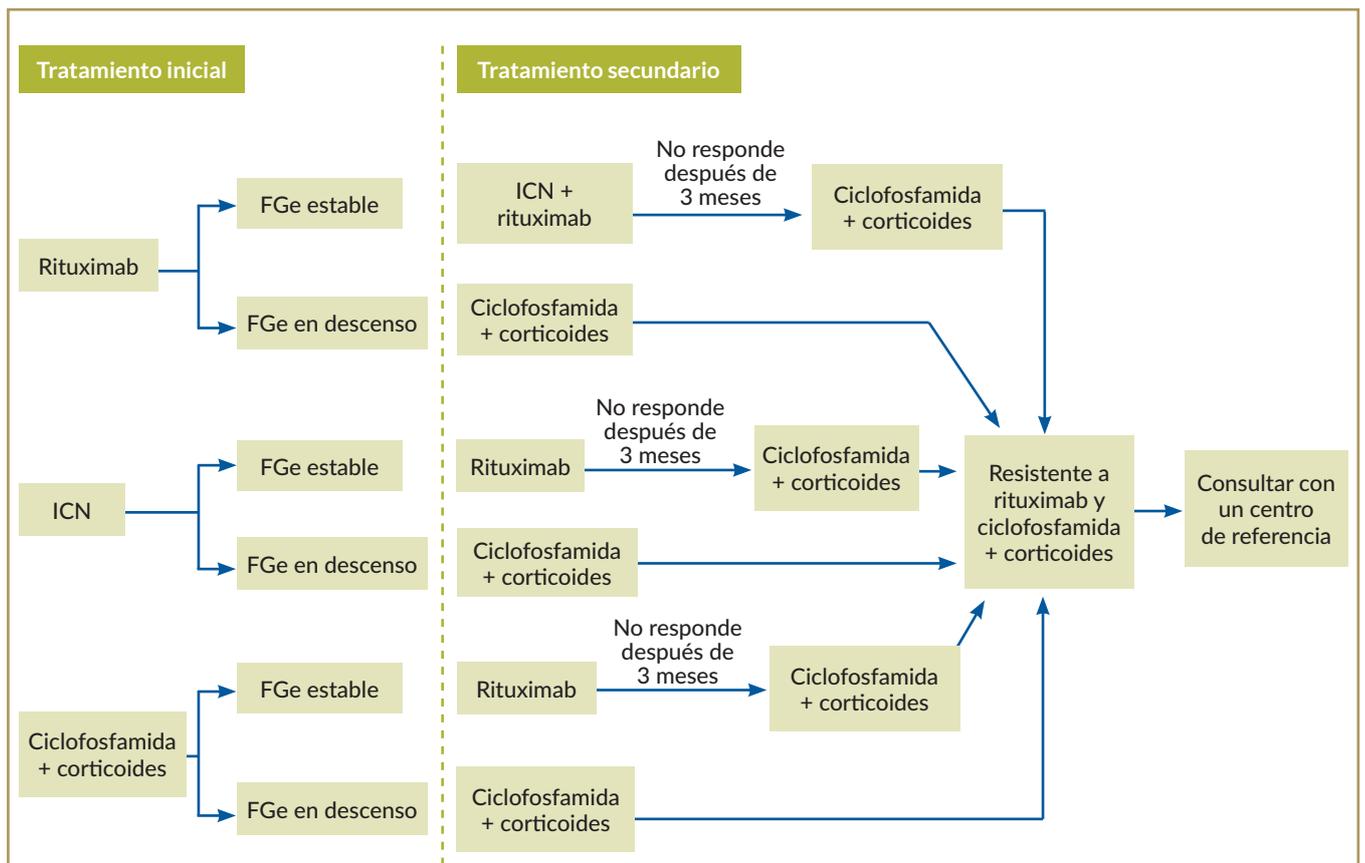
año 2021 sobre este aspecto, (*Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis Guidelines in Patients with Glomerulonephritis*).

Todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección de infecciones y una prueba de detección de tumores malignos apropiada para su edad antes de comenzar la terapia inmunosupresora.

Por otra parte, los pacientes trasplantados por NM asociada a anticuerpos anti-PLA2R también deberían tener una estrategia de monitorización, según el tiempo de trasplante, las necesidades y la experiencia de cada centro. En caso de recidiva del SN, puede reinstaurarse la misma terapia o iniciar la alternativa (en caso de resistencia), como se muestra en la Figura 5.

Para finalizar, es de vital importancia considerar que todas las recomendaciones están sujetas a la individualización en cada paciente, a la experiencia y la disponibilidad de recursos de cada centro.

Figura 5. Algoritmo para el manejo del paciente con nefropatía membranosa resistente a tratamiento



Tomado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.
 FGe: filtrado glomerular estimado; ICN: inhibidores de la calcineurina.



Síndrome nefrótico idiopático: enfermedad por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La ECM es una patología glomerular que se expresa en forma de SN, usualmente, se trata de una entidad sensible a los GC y se define según la respuesta al tratamiento. Las definiciones en el paciente **pediátrico** se resumen en la Tabla 4. Por su parte, las definiciones en el paciente **adulto** difieren un poco y se resumen en la Tabla 5.

En la actualidad, existe un debate sobre si la ECM es una entidad por sí misma o se trata de una fase inicial de lesión glomerular que da paso a la GEFS. Esto se debe, en parte, a que existe un grupo de pacientes con este patrón histológico que responden al tratamiento con GC y otros que no, siendo en este último grupo en los que se sospecha que la ECM es una lesión **inicial submicroscópica** que puede dar lugar a una lesión ultraestructural ya definitiva⁴⁸, como se ha demostrado en pacientes pediátricos sometidos a biopsia renal en distintos tiempos de evolución de

Tabla 4. Definición de síndrome nefrótico en el paciente pediátrico

- **Proteinuria en rango nefrótico:** primera orina de la mañana u orina de 24 h RPC >2 g/g (o 200 mg/mmol o ≥3+ tira reactiva).
 - **Síndrome nefrótico:** proteinuria en rango nefrótico e hipoalbuminemia (albúmina sérica <30 g/L (3 g/dL) o edema cuando el nivel de albúmina no está disponible.
 - **Remisión completa:** primera orina de la mañana o RPC de 24 h <200 mg/g (o 20 mg/mmol o tira reactiva negativa o traza) en tres o más ocasiones consecutivas.
 - **Remisión parcial:** primera orina de la mañana o 24 h RPC >200 mg/g pero <2 g/g (o >20 y <200 mg/mmol) y, si está disponible, albúmina sérica >30 g/L (3 g/dL).
 - **Recaída:** recurrencia de proteinuria en rango nefrótico. En los niños, la recaída se evalúa comúnmente con una tira reactiva de orina y por lo tanto se define como tira reactiva ≥3+ durante 3 días consecutivos.
 - Los resultados típicos de la tira reactiva se expresan semicuantitativamente de la siguiente manera, o según lo establecido por el fabricante:
 - Negativo: 0 a <15 mg/dL
 - Trazas: 15 a <30 mg/dL
 - 1+: 30 a <100 mg/dL
 - 2+: 100 a <300 mg/dL
 - 3+: 300 a <1.000 mg/dL
 - 4+: 21.000 mg/dL
-
- **SN sensible a esteroides:** remisión completa después de 4 semanas de prednisona a dosis estándar.
 - **SN recidivante infrecuente:** <2 recaídas por 6 meses dentro de los 6 meses del inicio de la enfermedad o <4 recaídas por 12 meses en cualquier periodo subsiguiente de 12 meses.
 - **SN recidivante frecuente:** 2 o más recaídas cada 6 meses dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la enfermedad o 4 o más recaídas cada 12 meses en cualquier periodo posterior de 12 meses.
 - **SN dependiente de esteroides:** 2 recaídas consecutivas durante el tratamiento con prednisona (ya sea en dosis completa o durante la reducción gradual) o dentro de los 15 días posteriores a la interrupción de prednisona.
 - **SN resistente a esteroides:** falta de remisión completa a las 4 semanas de tratamiento con prednisona diaria a dosis estándar.
 - **Respondedor tardío:** remisión completa a las 6 semanas.
 - **SN resistente a esteroides que responde a inhibidores de calcineurina:** remisión parcial después de 6 meses de tratamiento y/o remisión completa después de 12 meses de tratamiento con un inhibidor de calcineurina en dosis y/o niveles adecuados.
 - **SN resistente a esteroides resistente a inhibidores de calcineurina:** ausencia de remisión parcial tras al menos 6 meses de tratamiento con un anticalcineurínico a dosis y/o niveles adecuados.
 - **SN resistente a múltiples fármacos:** ausencia de remisión completa después de 12 meses de tratamiento con 2 agentes ahorradores de glucocorticoides con mecanismos distintos en dosis estándar.

Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.
RPC: ratio proteína creatinina; SN: síndrome nefrótico.



Tabla 5. Definiciones del síndrome nefrótico en el adulto según su respuesta al tratamiento con corticoides

Remisión completa
Reducción de proteinuria a <0,3 g/d o RPC <300 mg/g (o <30 mg/mmol), creatinina sérica estable y albúmina sérica >3,5 g/dL (o 35 g/L).
Remisión parcial
Reducción de proteinuria a 0,3-3,5 g/d o RPC 300-3.500 mg/g (o 350 mg/mmol) y una disminución >50% desde el inicio.
Recaída
Proteinuria >3,5 g/d o RPC >3.500 mg/g (o 350 mg/mmol) después de lograr la remisión completa.
Resistente a los esteroides
Persistencia de proteinuria >3,5 g/d o RPC >3.500 mg/g (o 350 mg/mmol) con reducción <50% desde el inicio, a pesar de prednisona 1 mg/kg/d o 2 mg/kg en días alternos durante >16 semanas.
Recaídas frecuentes
Dos o más recaídas cada 6 meses (cuatro o más recaídas cada 12 meses).
Dependiente de esteroides
Recaída que ocurre durante o dentro de las 2 semanas posteriores a la finalización de la terapia con glucocorticoides.

Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.
d: día; RPC: ratio proteína creatinina.

la enfermedad⁴⁹. A menudo, se trata de un proceso crónico con recurrencias y que puede asociarse a deterioro de la función renal⁵⁰.

No es imprescindible la confirmación histológica en el paciente **pediátrico**, a menos que se documente corticorresistencia⁵¹. Por su parte, en el paciente adulto, el diagnóstico de ECM solo se consigue mediante la biopsia renal.

En el paciente **adulto**, estas guías KDIGO 2021 recomiendan dosis orales altas de GC para el tratamiento inicial, a menos que exista una contraindicación a su uso. En este caso, la alternativa podría ser el uso de CYC, ICN o análogos del ácido micofenólico. En casos de recurrencia frecuente o corticodependencia, la recomendación es el uso de CYC, RTX, ICN o MMF, en vez de emplear corticoides en monoterapia.

En la actualidad, se encuentran en desarrollo diferentes moléculas con dianas terapéuticas posiblemente implicadas en la fisiopatología de esta entidad; sin embargo, aún es necesario profundizar en el entendimiento de la ECM.

Para discriminar entre ECM y GEFS mediante biopsia renal, se necesitan al menos 20 glomérulos, y en las biopsias, a veces, la morfología puede mostrar una lesión compatible con ECM, pero los pacientes

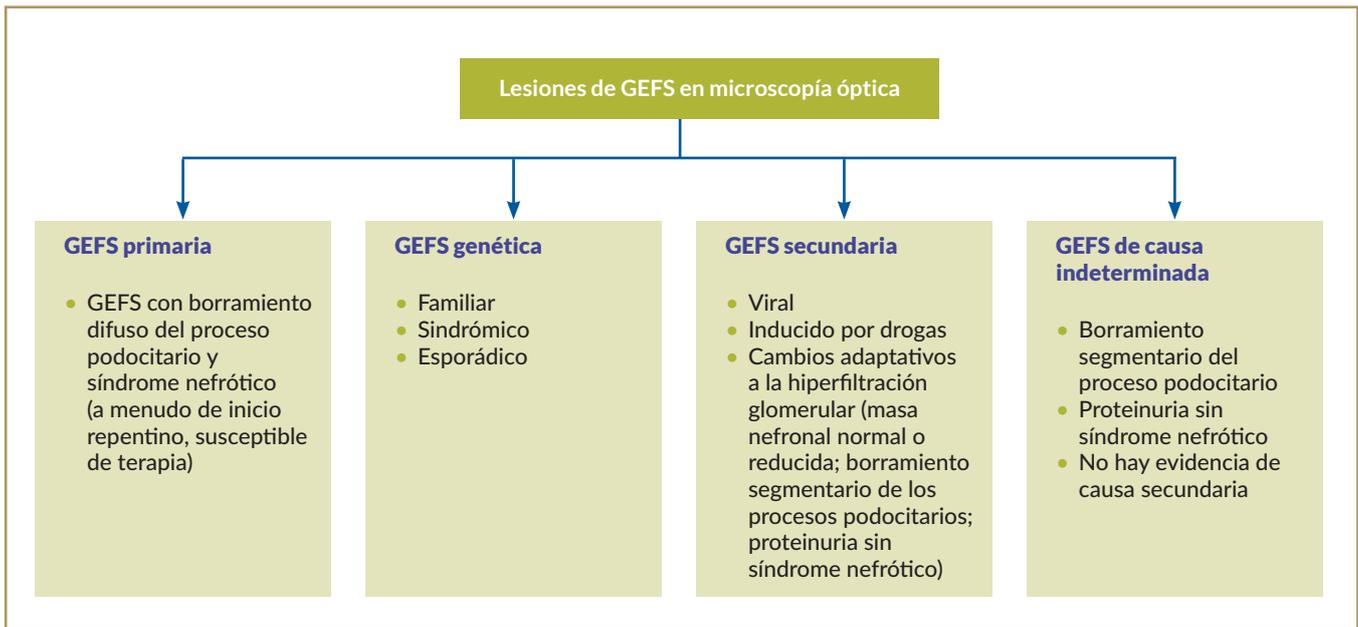
pueden más tarde desarrollar una GESF. Existe un gran desconocimiento de la fisiopatología de esta entidad y es necesario un gran esfuerzo por parte de la comunidad nefrológica para acercarnos más a su entendimiento. En la actualidad, no se disponen de biomarcadores específicos para el diagnóstico ni para el seguimiento de esta enfermedad. Por su parte, en orina, se están estudiando diferentes marcadores biológicos que podrían conducir al desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento.

Las nuevas guías KDIGO proponen una **reclasificación** de la GEFS en cuatro subgrupos: **primaria** (fusión difusa de podocitos y SN, generalmente de inicio abrupto y únicamente susceptible a terapia inmunosupresora), **genética** (familiar, sindrómica, esporádica), **secundaria/adaptativa** (hiperfiltración glomerular [fusión segmentaria de podocitos, proteinuria sin SN], fármacos, viral, entre otros) o de causa **indeterminada** (Figura 6). Esta clasificación es especialmente útil para la aproximación terapéutica de dichos pacientes, con la intención de que reciban inmunosupresión solo aquellos que realmente se puedan beneficiar.

Es aún difícil el acceso al **diagnóstico genético**, pero puede considerarse por ejemplo en pacientes



Figura 6. Clasificación de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria



Tomado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.
GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

con SN de inicio abrupto y con fusión difusa de podocitos que no responden al tratamiento. También debe tenerse en cuenta para pacientes con formas congénitas e infantiles de SN (niños menores de un año de edad) o menores de 2 años con SN resistente a los esteroides, SN asociado con otras características sindrómicas, o formas familiares de SN resistente a los GC^{52,53}.

De la misma forma que en las guías KDIGO de 2012, las actuales recomiendan el uso de altas dosis de GC como primera línea de tratamiento (1 mg/kg/día), supervisando los potenciales efectos adversos. Se aconseja un periodo inicial no superior a 16 semanas y uno de mantenimiento durante no más de seis meses.

En los casos en que se documente resistencia a los GC, la recomendación es el uso de ICN, sugerido en casos en los que tras 4-8 semanas de tratamiento con GC no se ha conseguido una mejoría en la proteinuria. El uso de ICN no debe ser superior a 12 meses. Los protocolos de tratamiento se resumen en la Tabla 6. Por otra parte, no existen nuevos datos sobre nuevas terapias, en parte debido al desconocimiento del factor (o factores) circulante causal.

Glomerulonefritis asociada a infecciones

En estas nuevas guías, se analizan separadamente los grupos de riesgo, las características y la historia clínica habitual, la exploración física, los datos de laboratorio, microbiológicos e inmunológicos característicos de las GN asociadas a infecciones **bacterianas** clásicas.

La GN relacionada con una infección bacteriana puede ocurrir después de una infección bacteriana (glomerulonefritis postinfecciosa después de un periodo de latencia) o en presencia de una infección bacteriana en curso, aguda o crónica, abarcando varias entidades: GN postestreptocócica, nefritis por *shunt* o derivación, GN asociada a endocarditis infecciosa y GN asociada a infección pero con dominancia de IgA.

En este grupo de GN asociada a infecciones, se subraya especialmente la necesidad de practicar una biopsia renal si el C3 permanece bajo tras 12 semanas para excluir una nefropatía C3 (NC3). De otro modo, la biopsia renal se considera solo en ca-



Tabla 6. Tratamiento de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Tratamiento	Dosis y duración
Glucocorticoides	Dosis inicial: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento con dosis altas de glucocorticoides con prednisona en dosis única diaria de 1 mg/kg (máximo 80 mg) o dosis en días alternos de 2 mg/kg (máximo 120 mg).
	Duración del tratamiento con dosis altas de glucocorticoides: <ul style="list-style-type: none"> - Continuar la terapia con dosis altas de glucocorticoides durante al menos 4 semanas y hasta que se logre la remisión completa, o un máximo de 16 semanas, lo que ocurra primero. - Los pacientes con probabilidad de remisión mostrarán cierto grado de reducción de proteinuria antes de las 16 semanas de tratamiento con dosis altas. - Puede que no sea necesario continuar con la terapia con dosis altas de glucocorticoides hasta las 16 semanas si la proteinuria es persistente y constante, especialmente en pacientes que experimentan efectos secundarios.
	Disminución gradual de glucocorticoides: <ul style="list-style-type: none"> - Si la remisión completa se logra rápidamente, continuar el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas durante 2 semanas o después de la desaparición de la proteinuria, lo que sea más largo. Reducir la prednisona en 5 mg cada 1-2 semanas para completar una duración total de 6 meses. - Si se logra una remisión parcial dentro de las 8 a 12 semanas de tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, continuar hasta las 16 semanas para determinar si se puede lograr una mayor reducción de la proteinuria y una remisión completa. A partir de entonces, reducir la dosis de prednisona en 5 mg cada 1-2 semanas hasta completar una duración total de 6 meses. - Si el paciente demuestra ser resistente a los esteroides o desarrolla toxicidades significativas, los glucocorticoides deben reducirse rápidamente según los tolere y debe considerarse el tratamiento con inmunosupresión alternativa como un anticalcineurínico.
Anticalcineurínicos	Dosis inicial: <ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporina 3-5 mg/kg/d en 2 dosis divididas o tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/d en 2 dosis divididas. - Los niveles mínimos deseados podrían medirse para minimizar la nefrotoxicidad. - Nivel valle objetivo de ciclosporina: 100-175 ng/L (83-146 nmol/L). - Nivel mínimo objetivo de tacrolimus: 5-10 ng/ml (6-12 nmol/L).
	Duración del tratamiento para determinar la eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - La ciclosporina o el tacrolimus deben continuarse a dosis que alcancen el nivel mínimo objetivo durante al menos 4-6 meses, antes de considerar que el paciente es resistente al tratamiento.
	Duración total del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con remisiones parciales o completas, la ciclosporina o el tacrolimus deben continuarse en dosis que alcancen un nivel mínimo más grande durante al menos 12 meses para minimizar las recaídas. - La dosis de ciclosporina o tacrolimus puede reducirse lentamente durante un curso de 6 a 12 meses, según se tolere.

Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.
d: día.

sos de diagnóstico difícil o dudoso, con la necesidad de establecer un pronóstico o, de forma ocasional, tomar algunas decisiones terapéuticas. Sin embargo, el uso de inmunosupresores, incluso en casos de GN extracapilar, es dudoso y conlleva riesgos importantes especialmente en ancianos.

En el caso de las GN asociadas a **virus**, estas KDIGO enfatizan el virus de la **hepatitis**, remitiendo a los tratamientos recomendados en las guías KDIGO de 2018 sobre prevención, diagnóstico, evaluación

y tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) en la ERC⁵³. Para el virus de la hepatitis B (VHB), recomiendan que, para aquellos pacientes con una carga viral replicativa (ácido desoxirribonucleico [ADN] del VHB >2.000 IU/mL) y con GN, reciban un tratamiento similar a la población general, con análogos de nucleós(t)idos.

CYC y RTX deberían, obviamente, evitarse en estos casos con infección simultánea por VHB por la posibilidad de exacerbar la replicación viral. Asimismo,



mo, CYC y RTX deberían evitarse en los pacientes con NM con anticuerpos anti-PLA2R e infección activa por VHB hasta haber tratado adecuadamente la infección por este virus.

En los casos de vasculitis **crioglobulinémica** asociada al VHB, se puede probar la plasmaféresis, principalmente si el nivel plasmático de crioglobulinas es alto (criocrito >5%, >500 mg/dL) y si hay vasculitis sintomática⁵⁴.

Para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) adquirida, se recomienda la práctica de una biopsia renal, siempre que sea posible, por el amplio espectro de patologías renales que esa enfermedad puede condicionar. Se recomienda la terapia antirretroviral ajustada al grado de función renal a **todos** los pacientes con VIH y ERC, especialmente aquellos con nefropatía asociada al VIH, independientemente del recuento de CD4. El uso de GC coadyuvantes debe ajustarse a la valoración riesgo/beneficio.

Es de destacar la nefropatía por esquistosoma (y la necesidad de valorar coinfecciones asociadas, como *Salmonella*, VHB, VHC, VIH, así como valorar la posibilidad de cáncer vesical u obstrucción urinaria). Los pacientes con GN por esquistosoma, filariasis o malaria deberán tratarse con los antiparasitarios correspondientes (en este último caso, AKI es mucho más frecuente) y no hay indicaciones para el uso de inmunosupresores en esos casos.

Glomerulonefritis mediadas por inmunoglobulinas y complemento con patrón histológico de glomerulonefritis membrano-proliferativa

Las guías KDIGO actuales asumen la nueva clasificación de las glomerulonefritis membrano-proliferativa (GNMP), previamente clasificadas en tipos I, II y III. Actualmente, se clasifican según la presencia o ausencia de inmunocomplejos en la inmunofluorescencia, resaltando que el patrón membranoproliferativo de lesión en una biopsia renal no refleja una enfermedad específica, sino que es un **patrón histológico** que a menudo ocurre en el marco de una activación aberrante del **complemento** y/o

depósito de **inmunocomplejos**. Las enfermedades que pueden dar lugar a un patrón de GNMP son heterogéneas y requieren tratamientos distintos, y deben ser debidamente identificados más allá de sus características histológicas. Además, es de destacar que, por primera vez, se incluyen en estas guías un apartado específico de las enfermedades mediadas por el complemento.

Este cambio es muy importante respecto a guías previas, en cuanto que se abandona el término clásico de GNMP (mesangiocapilar) por una clasificación fisiopatológica, siendo la inmunofluorescencia la que nos orientará hacia el diagnóstico (y tratamiento) adecuados (Figura 7).

Si la biopsia es positiva para inmunoglobulinas, con o sin complemento, la evaluación del paciente se orientará hacia enfermedades por depósito monoclonal, por inmunocomplejos autoinmunes (GNIC) o asociadas a infecciones. Si la biopsia es positiva para un patrón dominante de complemento (GNC3 o GNC4), deberá procederse a una evaluación de este sistema.

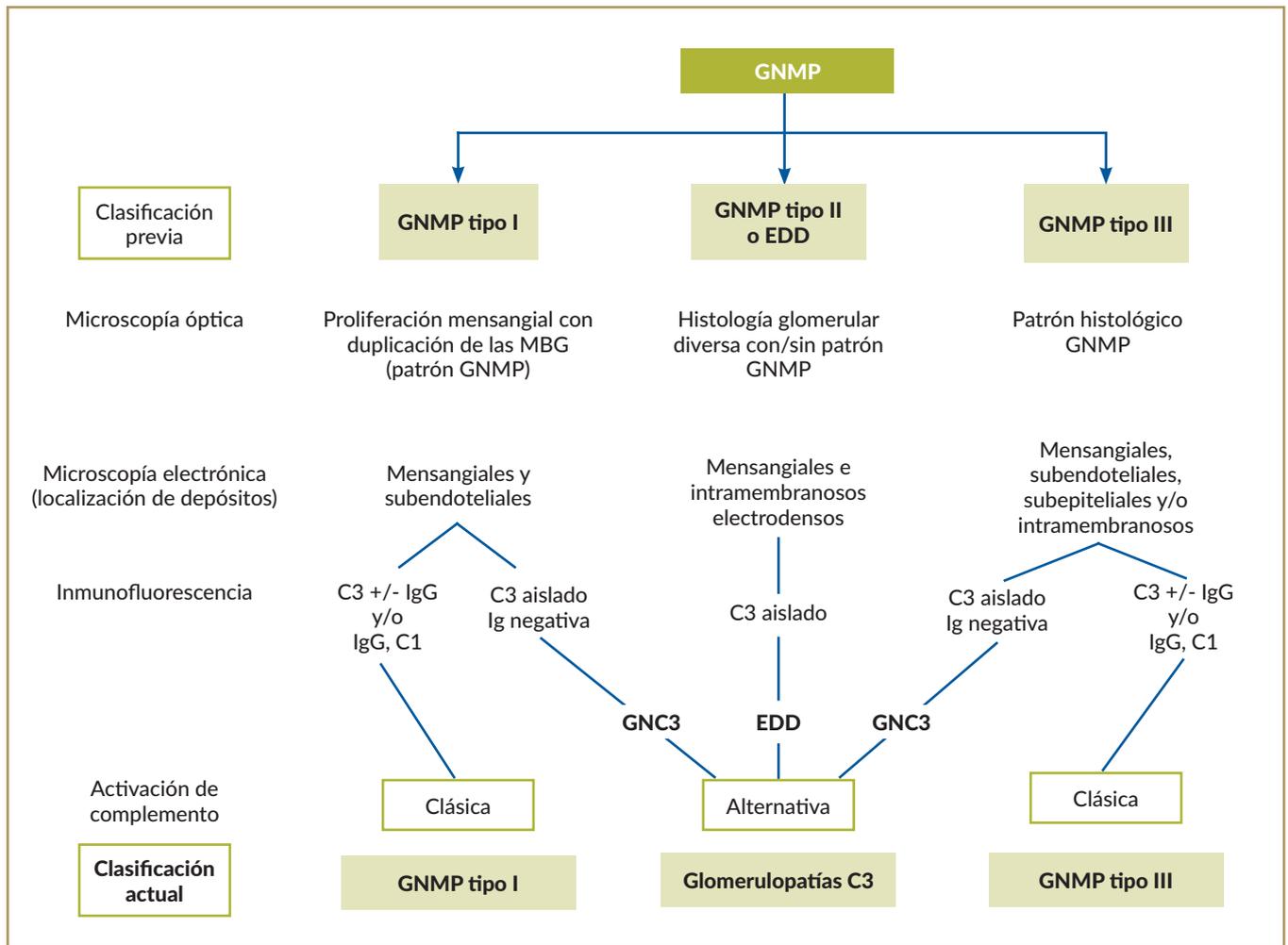
Algunas enfermedades pueden dar lugar a un patrón membrano-proliferativo con inmunofluorescencia negativa, siendo en este caso frecuentes distintos tipos de microangiopatía trombótica (síndrome hemolítico urémico, antifosfolípido, anemia de células falciformes y policitemia). Como cualquier otra clasificación, esta no es perfecta, y así una GNC3 puede parecerse a una GNIC, especialmente asociada a infecciones, por lo que antes de diagnosticar una GNC3, debe descartarse una infección previa o concurrente.

Asimismo, puede hacerse necesario usar proteasas para detectar inmunoglobulinas monoclonales que podían haber pasado desapercibidas. De hecho, las gammopatías monoclonales pueden desencadenar una GNC3 sin depósito de inmunoglobulinas, y debe considerarse esta posibilidad especialmente en mayores de 50 años.

El uso de técnicas histológicas no rutinarias, incluida la tinción de la pronasa para desenmascarar los epítomos ocultos en inmunofluorescencia de inmunoglobulinas monoclonales^{55,56}, la tinción de C4d para distinguir la NC3 de la GN mediada por inmunoglobulinas y postinfecciosa⁵⁷ y la tinción inmunohistoquímica para la proteína del miembro 9 de la



Figura 7. Clasificación de la glomerulonefritis membranoproliferativa



Tomado de: Rabasco-Ruiz C, Huerta-Arroyo A, Caro-Espada J, Gutiérrez-Martínez E, Praga-Terente M. C3 glomerulopathies. A new perspective on glomerular diseases. *Nefrología*. 2013;33(2):164-70.

EDD: enfermedad por depósitos densos; GNC: glomerulonefritis crónica; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; Ig: inmunoglobulina; MBG: membrana basal glomerular.

subfamilia B homóloga del ADN J (DNAJB9) en la GN fibrilar^{58,59}, también puede ayudar en el diagnóstico y posiblemente en la comprensión de la patogénesis de la GN con un patrón membranoproliferativo.

El tratamiento de cada una de estas patologías será el tratamiento de la enfermedad de base. En el caso de GNIC idiopática, no hay evidencia y solo se han expresado en estas guías una serie de puntos prácticos; hay que considerar el uso de GC e inmunosupresores añadidos a la terapia de soporte en los casos con deterioro de función renal, sedimento de orina activo y proteinuria en rango nefrótico.

El esquema terapéutico utilizado sería prednisona 1 mg/kg/día (dosis máxima 60-80 mg/día) durante 12-16 semanas. Se añadiría MMF asociado a prednisona 20 mg/día en los casos de no respuesta al tratamiento (empeoramiento de función renal y/o reducción menor del 30% en la proteinuria inicial tras 12-16 semanas de tratamiento con prednisona a dosis elevadas). Se sugiere revalorar a los 6-12 meses y, en el caso de no mejoría con terapia combinada (MMF + GC), se recomienda suspender la inmunosupresión y considerar una nueva biopsia renal. Si continúa habiendo signos de actividad, se recomienda considerar el uso de CYC o RTX.



En el caso de GNIC idiopática con GNP y presencia de semilunas en biopsia renal, se recomienda *bolus* intravenosos de metilprednisona asociado a CYC, utilizando un régimen similar usado en la vasculitis asociada a ANCA (VAA), individualizando siempre el riesgo-beneficio de la terapia inmunosupresora. Básicamente se trata de evitar tratamientos agresivos en pacientes con deterioro crónico significativo de la función renal (FGe <30 mL/min/1,73 m²).

En los pacientes con NC3, en los que se ha excluido una gammapatía monoclonal, con proteinuria >1 g/día y deterioro progresivo de la función renal en meses, se sugiere el MMF como primera opción asociado a GC⁶⁰⁻⁶². Se ha utilizado también eculizumab con resultados variables y se puede probar en pacientes que no respondan al MMF⁶³⁻⁶⁶.

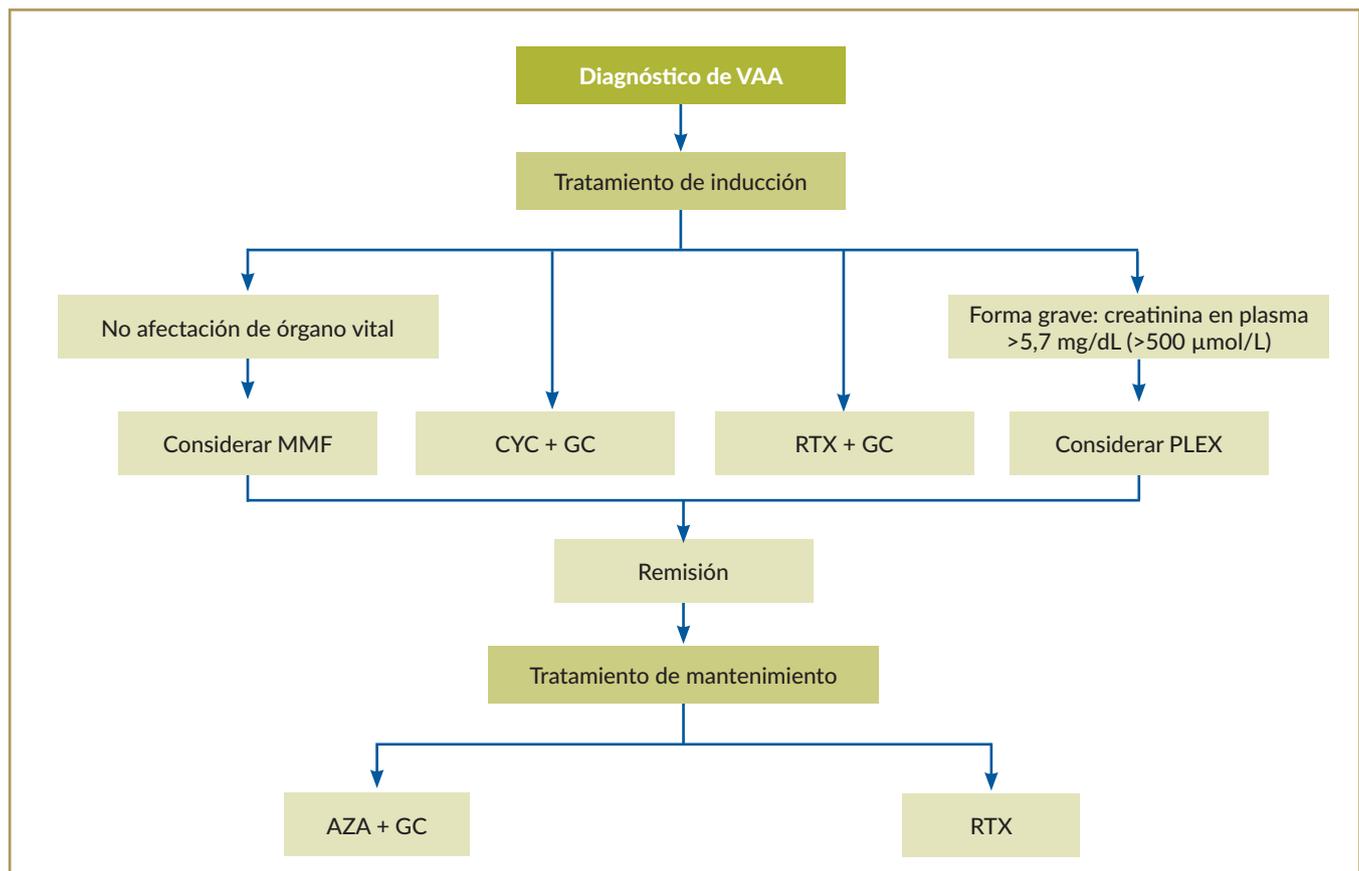
Vasculitis asociadas anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Como tratamiento de inducción para las VAA, las guías KDIGO recomiendan el uso de CYC o RTX combinado con GC, actualizándose en estas nuevas guías la indicación de RTX como tratamiento de **inducción** (Figura 8).

La CYC ha sido el inmunosupresor clásico de elección en el tratamiento de inducción y sigue siendo la recomendación en los casos de VAA **grave** (creatinina >4 y/o hemorragia alveolar), dado que el grupo considera que se dispone de datos limitados para el tratamiento con RTX en esos casos.

En estudios recientes, RTX solo o en combinación con CYC demostró ser tan eficaz como la CYC para

Figura 8. Recomendaciones de esquema de tratamiento para vasculitis asociadas a ANCA



Tomado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; AZA: azatioprina; GC: glucocorticoides; MMF: micofenolato mofetilo; PLEX: intercambio de plasma (*plasma exchange*); RTX: rituximab; VAA: vasculitis asociada a ANCA.



pacientes con creatinina sérica <4 mg/dL⁶⁷⁻⁶⁹. Asimismo, un análisis *post hoc* del estudio RAVE sugirió que RTX era superior a CYC para ANCA-proteinasa 3 (PR3) y tan efectivo como CYC para MPO-ANCA⁷⁰. Es importante resaltar que la combinación de RTX y CYC también se puede considerar en este contexto.

El estudio RITUXVAS incluyó a estos pacientes y mostró que el RTX (cuatro dosis en total, semanales) combinado con dos pulsos de CYC y GC fue similar a la CYC con GC en cuanto a la tasa de remisión y el número de eventos adversos⁷¹. Para dicha elección, se propone RTX en los casos de riesgo de neoplasias, en niños y adolescentes, mujeres premenopáusicas y mujeres y hombres con deseos de fertilidad, pacientes de edad frágiles, ahorro de GC, recidivas y enfermedad por ANCA-PR3.

Por otra parte, la CYC sería preferida en caso de dificultad de acceso a RTX o GN grave (creatinina sérica >4 mg/dL [354 μ mol/L]).

Otra actualización importante en las nuevas guías fue en cuanto a la **dosis de GC**, presentando una nueva recomendación con pauta descendente de dosis basado en el estudio PEXIVAS. Ese estudio ha demostrado una eficaz **reducción** de las dosis muy elevadas de GC, tradicionalmente usadas en las VAA y que condujo a una disminución de alrededor del 50% en la exposición oral de GC durante los primeros seis meses⁷² (Tabla 7). Después de los seis meses de inducción con CYC, la dosis de prednisona oral debería estar reducida a 5 mg/día durante seis meses. En los casos de inducción con RTX, la prednisolona se puede retirar a los seis meses.

En el ensayo RAVE, el grupo de RTX tuvo una exposición más baja a los GC⁷⁰ y otros estudios respaldaron la eliminación temprana de los mismos cuando se usa RTX^{71,73}. Otra opción terapéutica sería la **combinación de RTX con CYC**, que también se asocia con un requerimiento más bajo de GC, particularmente deseable en aquellos con mayor riesgo de toxicidad por GC⁷³. Además, el uso de RTX permite una reducción de la dosis de CYC requerida para lograr una remisión prolongada con una menor exposición acumulativa a este inmunosupresor.

Otros fármacos están siendo estudiados como ahorradores de GC y sus efectos adversos. Entre ellos está la terapia dirigida al complemento. Así, en el ensayo clínico de fase 3 ADVOCATE, en pacientes con

Tabla 7. Pauta descendente en mg por kg de peso de glucocorticoides para vasculitis asociada a ANCA basada en el estudio PEXIVAS

Semana	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5

Adaptado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

VAA, un antagonista oral del receptor C5a (avacopan) demostró que este es una alternativa eficaz al tratamiento con GC con menor tasa de efectos adversos comparado con el grupo tratado con GC y además con potencial para mejorar resultados renales⁷⁴.

Uno de los aspectos más controvertidos de las nuevas guías KDIGO ha sido el uso de **plasmaféresis** en los pacientes con VAA. En las guías KDIGO de 2012, la plasmaféresis estaría indicada en VAA con insuficiencia renal grave (creatinina $>5,6$ mg/dL [495 μ mol/L]) y/o semilunas difusas o acompañado de hemorragia alveolar difusa.

Las nuevas guías, basadas en el estudio PEXIVAS, **no** recomiendan el uso rutinario de plasmaféresis para pacientes que presentan un FGe >50 mL/min/1,73 m², pero se puede considerar en los casos con presentaciones más graves (Crs $>5,7$ mg/dL [>500 μ mol/L], especialmente si requieren diálisis) o en aquellos con hemorragia alveolar e hipoxemia en quienes la mortalidad es alta.

Dicho estudio no logró demostrar que la plasmaféresis retrasó el tiempo hasta la ERC en estadio G5D o la muerte en pacientes con VAA que presentaban



un FGe <50 mL/min/1,73m² o hemorragia alveolar durante una mediana de seguimiento de 2,9 años⁷². Una indicación clara de plasmaféresis es cuando se solapan la VAA con GN por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG)⁷⁵. En este sentido, aconsejamos la lectura de la muy reciente publicación de una guía de práctica clínica (no KDIGO) sobre recambio plasmático y dosificación de corticoides en los pacientes con VAA⁷⁶.

Tras la terapia de inducción, estos pacientes precisan *terapia de mantenimiento*, por la elevada posibilidad de recaídas, especialmente los ANCA-PR3+⁷⁷. Las recomendaciones actuales aconsejan el uso de RTX o AZA con bajas dosis de GC (Figura 8), aunque el grupo de trabajo manifestó su preferencia por el uso de RTX, particularmente para pacientes con mayor riesgo de recaídas, con enfermedad recidivante ya conocida, VAA ANCA-PR3 y con títulos persistentemente positivos, alergia a la AZA y después de la inducción con RTX^{70,77}. Además, RTX también permite la retirada más precoz de los GC.

Sin embargo, el grupo formado por la Liga Europea Contra las Enfermedades Reumáticas, la Asociación Renal Europea y la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (EULAR-ERA-EDTA) prefiere AZA y GC sobre RTX para la terapia de mantenimiento, especialmente en los casos con IgG basal <300 mg/dL, exposición al VHB (HBsAg+) o en casos de dificultad de obtención de RTX.

Sigue sin haber consenso sobre el tiempo de mantenimiento. Tanto RTX como AZA se han usado por un **mínimo** de 18 meses y hasta cuatro años en el caso de AZA, debiéndose valorar el riesgo de recidiva si se plantea la suspensión del tratamiento (más frecuente en granulomatosis con poliangeítis, subgrupo ANCA-PR3, menor creatinina, enfermedad extendida, enfermedad de vías respiratorias altas, historia previa de recaída, títulos de ANCA positivos tras inducción, aumento de ANCA, menor exposición a CYC, etc.). Tampoco está claro si RTX debe administrarse como un régimen fijo o solo cuando la tasa de células B se recupera, ni su dosificación para el mantenimiento o incluso para la terapia de inducción⁷⁸⁻⁸².

Está claro que la terapia inmunosupresora prolongada debe asociarse con un mínimo de eventos adversos y el riesgo de recaída puede influir en el

inicio del mantenimiento, la elección de la medicación y la duración.

En los casos de **recaída**, lo ideal es repetir la biopsia renal, y en el caso de lesiones de VAA activas, el tratamiento inicial debe cambiar a otros regímenes estándar de inducción (es decir, cambiar de CYC a RTX o viceversa).

En el estudio MAINRITSAN se demostró que el mantenimiento con RTX disminuyó las recaídas graves, pero no las menores, en comparación con la AZA⁸³.

La enfermedad **refractaria** se puede tratar con un aumento de los GC (intravenosos u orales), con la adición de RTX si se había utilizado previamente la inducción con CYC, o viceversa. Se puede considerar también la plasmaféresis.

En la actualidad, no hay biomarcadores que puedan usarse para predecir el desarrollo de VAA o sus recidivas. Tanto un aumento en el título de ANCA como su persistente positividad se asocian a un mayor riesgo de recaída; sin embargo, la determinación seriada de ANCA no es un argumento suficiente para realizar cambios terapéuticos⁸⁴.

Debe tenerse también en cuenta que el trasplante renal solo se puede plantear tras un mínimo de seis meses tras la remisión, pero la persistencia de positividad de los niveles de ANCA no es una contraindicación al trasplante.

Por último, para evitar la futilidad de tratamiento, se aconseja no mantener el tratamiento inmunosupresor si los pacientes no tienen manifestaciones extrarrenales y siguen con requerimientos de diálisis después de tres meses de tratamiento.

En resumen, las terapias inmunosupresoras clásicas (CYC y GC), más que la propia enfermedad subyacente, contribuyen a más de la mitad del aumento del riesgo de infección y daño orgánico progresivo⁸⁵⁻⁸⁷. Por ello, existe una importante necesidad de terapias más seguras, especialmente en aquellos casos con mayor riesgo de toxicidad del tratamiento y muerte, como en pacientes de edad avanzada y aquellos con disfunción renal grave.

La combinación de RTX con CYC demostró estar asociada a un requerimiento menor de GC, además de permitir disminuir la dosis acumulada de CYC, resultando en menos recaídas y eventos adversos^{87,88}. Como hemos mencionado, los estudios actuales se



centran en la disminución de dosis de CYC, el efecto de agentes biológicos y la disminución de los GC a través de los inhibidores del complemento.

Glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular

El tratamiento recomendado para la GN por anticuerpos anti-MBG no cambió respecto a las guías del año 2012, recomendándose tratamiento con CYC, GC y plasmaféresis. Sin embargo, en ausencia de hemorragia pulmonar, si un paciente requiere diálisis en el momento del diagnóstico y en su biopsia presenta un 100% de semilunas o más del 50% de glomeruloesclerosis global, es difícil que justifique el riesgo asociado a la inmunosupresión intensiva. En este caso, también el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, incluso antes de la biopsia renal.

Las guías también subrayan que, si los pacientes **no** responden al tratamiento, no es necesaria la terapia de mantenimiento porque, a diferencia de las VAA, esta GN **raramente recidiva**. Sin embargo, sí deben recibir **mantenimiento** aproximadamente el 30% de pacientes que tienen ambos anticuerpos (ANCA y anti-MBG)^{89,90}. Como es una enfermedad rara, han sido desarrollados pocos tratamientos alternativos, con comunicaciones puntuales sobre RTX en algunos pacientes o MMF en vez de CYC.

Nefritis lúpica

La publicación de las guías KDIGO se produjo antes de la aparición de varios ensayos clínicos importantes con nuevas terapias que se completaron recientemente, por lo que las sugerencias en este campo no son muy distintas a las previas¹.

Se enfatizan las medidas para **minimizar el riesgo de complicaciones** asociadas a la nefritis lúpica (NL), de su tratamiento inmunosupresor y de infecciones asociadas. Asimismo, siguen los mismos objetivos de las guías previas de minimizar el riesgo cardiovascular, las enfermedades óseas, vigilar las serologías y vacunaciones, limitar la exposición a rayos ultra-

violeta, valorar la contracepción y/o planificación de embarazo, la prevención de cáncer, etc.

Otras medidas generales son el uso de antipalúdicos en todos los pacientes afectos de NL, si no hay contraindicación específica, dado que son fármacos con buena tolerancia y con varios beneficios que incluyen la reducción de las tasas de brotes (incluidos los brotes renales), la disminución del daño a otros órganos, la prevención de eventos trombóticos y la mejoría de la respuesta a la inmunosupresión⁹¹.

En cuanto al tratamiento específico, aumentan las evidencias de que en la NL proliferativa (clase III/IV ± V) muchos pacientes no precisan tratamientos inmunosupresores tan intensivos como se pensaba con anterioridad⁹²⁻⁹⁶, especialmente con relación a las dosis de GC, que es el tratamiento universal en todos los protocolos de NL, ya que se asocian a corto y largo plazo a efectos adversos significativos⁹⁷.

Así, las nuevas guías recomiendan la **inducción** con tres *bolus* de metilprednisolona 0,25-0,5 g/día durante 3 días (a diferencia de las guías del año 2012, que recomendaban 0,5-1 g durante 1-3 días), seguidos de 0,6-1 mg/kg de peso ideal/día (a diferencia de "hasta" 1 mg/kg de peso ideal en las anteriores) con disminución progresiva a $\leq 7,5$ mg/día al final de los tres meses de tratamiento, o sea, menos dosis acumulada tras una dosis inicial más elevada de GC que se reduce más rápidamente (Figura 9).

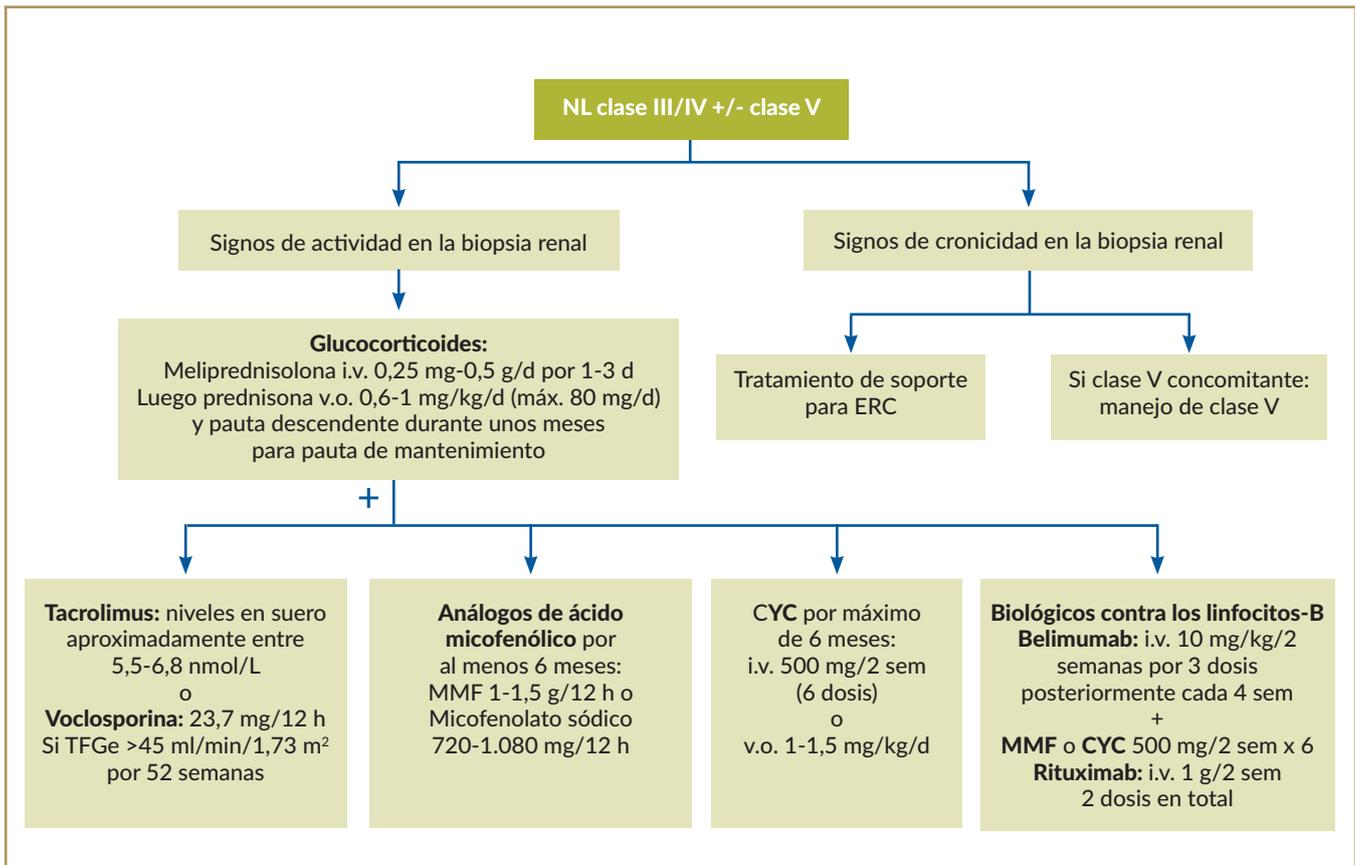
El tratamiento de inducción asociado recomendable sigue siendo MMF o CYC (Figura 9). La dosis inicial de MMF no ha cambiado (2-3 g/día durante 6 meses), pero la CYC intravenosa en dosis bajas (pauta Euro-Lupus 500 mg cada 15 días durante tres meses) ha reemplazado a la CYC en dosis altas (régimen NIH) y la CYC oral como método de tratamiento.

En los casos de NL proliferativa muy severos, ya sea histológicamente (semilunas abundantes, necrosis capilar glomerular) y/o clínicamente (deterioro rápido de la función renal), puede plantearse utilizar una inmunosupresión intensa y más tradicional desde el principio.

El régimen *multitarget* o con múltiples objetivos (la combinación MMF, ICN y GC) ha demostrado una buena eficacia en comparación con la CYC⁹⁸. No fue recomendado como primera línea en estas guías por la falta de experiencia en poblaciones diversas, pero se sugiere como alternativa al MMF y al CYC. Sin



Figura 9. Recomendaciones del tratamiento de inducción para la nefropatía lúpica proliferativa



Tomado de Glomerular Diseases (GD). KDIGO⁴.

CYC: ciclofosfamida; d: día; ERC: enfermedad renal crónica; máx.: máximo; MMF: micofenolato mofetilo; NL: nefropatía lúpica; sem: semanas.

embargo, en enero del año 2021 se aprobó el uso de voclosporina (un nuevo ICN) asociado a MMF y GC para el tratamiento de la NL clase III, IV, V y mixtas) a partir de un estudio multicéntrico en fase 3^{99,100}. Es por lo que las guías consideran que el régimen *multitarget* será reevaluado para su posible recomendación, especialmente por su significativa capacidad ahorradora de GC.

Los biológicos antilinfocitos B como RTX y **belimumab** no se incluyeron tampoco en las guías como primeras líneas de tratamiento. Las guías KDIGO recomiendan el uso de RTX en los casos de refractariedad o recaídas frecuentes. Sin embargo, es un fármaco muy usado en la práctica clínica (*off label*, es decir, fuera de ficha técnica), porque a pesar de

tener ensayos no concluyentes^{101,102}, existe una buena experiencia clínica documentada en serie de casos y nuevos ensayos que han sido positivos^{96,103-105}, principalmente como ahorrador de GC.

Las razones de la aparente discrepancia entre la eficacia biológica frente a las observaciones clínicas y entre la serie de casos frente a los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, incluyen las diferentes poblaciones de pacientes estudiadas, los parámetros de resultado utilizados y la duración relativamente corta de la observación en los ensayos. Los resultados negativos en ensayos clínicos previos no descartan su papel terapéutico, incluidos aquellos que no han respondido bien o que no toleran la terapia estándar, o cuando se intenta ahorrar esteroides.



Asimismo, belimumab ha sido recientemente aceptado por la *Food and Drug Administration* (FDA), en diciembre de 2020, tras el ensayo BLISS-LN, usado con GC y MMF o con bajas dosis de CYC¹⁰⁶.

Tras el inicio de la terapia para la NL, se recomienda **inmunosupresión de mantenimiento** con análogos del ácido micofenólico como primera opción asociado a la menor dosis posible de GC.

La dosis de MMF en la fase de mantenimiento inicial es de aproximadamente 750 a 1.000 mg 2 veces/día, y para micofenolato sódico (MPA), aproximadamente de 540 a 720 mg 2 veces/día (Figura 9). Aunque no es posible para todos los pacientes, se debe hacer un intento de minimizar los GC (por ejemplo, prednisona equivalente <5 mg/24 h) durante la terapia de mantenimiento^{93,95}. Se puede considerar la interrupción de los GC después de que los pacientes hayan mantenido una respuesta renal clínica completa durante 12 meses.

La AZA (1,5-2 mg/kg/día) es una alternativa al MMF en pacientes que no toleran o que no tienen acceso al MMF, o mujeres con deseo gestacional.

Tampoco en el caso de la NL se conoce bien la duración de la inmunosupresión de mantenimiento. Las guías sugieren que, en el caso de respuesta completa renal y en ausencia de manifestaciones extrarrenales, la terapia inmunosupresora total **no** debe durar **menos** de 36 meses.

Además, se puede considerar la suspensión de los GC tras una respuesta clínica **completa** de más de un año en pacientes que no tengan una enfermedad extrarrenal que requiera GC.

Los pacientes con respuesta **parcial** deberían mantenerse con inmunosupresión indefinidamente. Sin embargo, los estudios con biopsias repetidas han demostrado discrepancia entre respuesta clínica e histológica. Así, los pacientes con resolución de proteinuria y normalización de creatinina sérica pueden tener actividad histológica en la biopsia y muchos pacientes que han logrado solo una remisión clínica parcial no tienen actividad remanente en la biopsia renal.

Si bien la actividad histológica persistente es un factor de riesgo para la recaída de NL, un uso más específico de biopsias renales repetidas puede ser útil para excluir la actividad histológica persistente o clínicamente silenciosa y ayudar a controlar la

duración y/o discontinuación de la inmunosupresión^{8,107,108}.

Existe consenso en que la clase V de la NL con persistente proteinuria en rango nefrótico debe recibir inmunosupresión. La clase V a menudo se trata inicialmente con MMF pero, si no es efectiva, se cambia a CYC. Algunos investigadores también sugieren usar ICN y también se puede considerar el uso de RTX¹⁰⁹.

La NL puede considerarse refractaria si el paciente no responde a ninguna de las terapias estándares actuales de inducción (CYC o MMF) usadas secuencialmente. Repetir la biopsia renal para distinguir una NL activa de la NL con excesiva cronicidad y/o para identificar nuevas lesiones.

Prevención de fracturas

Como se puede apreciar, el tratamiento con GC es muy frecuente en muchas de las patologías glomerulares. Por ello, hemos considerado oportuno subrayar que en las guías KDIGO sobre alteraciones del metabolismo mineral en la ERC del año 2017, se produjeron importantes cambios en el diagnóstico de osteoporosis con densitometría ósea (Tabla 8), así como en su prevención y tratamiento en los pacientes con ERC¹¹⁰. Estos cambios están siendo adoptados en la próxima publicación de las guías españolas de la Sociedad Española de Nefrología de 2022.

Destacamos, asimismo, no solo un documento de consenso posterior de la *European Renal Association* y la *International Osteoporosis Foundation* sobre el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la ERC en estadios G4-G5D¹¹¹, sino también las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis publicadas el año 2019¹¹².

Estas últimas guías recomiendan iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en pacientes que van a recibir GC durante más de tres meses en los siguientes casos: cuando la dosis inicial es ≥ 30 mg/día de prednisona; en mujeres postmenopáusicas y varones >50 años con dosis ≥ 5 mg/día y fractura previa por fragilidad o *T-score* $\leq -1,5$ de desviación estándar o riesgo elevado



Tabla 8. Comparación de las guías KDIGO 2009-2017

Guías KDIGO de CKD-MBD + SEN 2022	
KDIGO 2009	KDIGO 2017
3.2.2. En pacientes con ERC en estadios 3-5D con evidencia de alteraciones del metabolismo mineral asociados (CKD-MBD), sugerimos que la DMO no sea realizada de rutina, porque no predice el riesgo de fractura como lo hace en la población general y no predice el tipo de osteodistrofia renal (2B).	3.2.1. En pacientes con ERC en estadios 3a-5D con evidencia de alteraciones del metabolismo mineral asociados (CKD-MBD) y/o factores de riesgo de osteoporosis, sugerimos medir la DMO para evaluar el riesgo de fractura si los resultados afectaran a las decisiones terapéuticas (2B).
3.2.1. En pacientes con ERC en estadios 3-5, es razonable realizar una biopsia ósea en varios contextos que incluyen, entre otros: fracturas inexplicables, dolor óseo persistente, hipercalcemia inexplicable, hipofosfatemia, posible toxicidad por aluminio, y antes de la terapia con bisfosfonatos en pacientes con CKD-MBD (sin calificar).	3.2.2. En pacientes con ERC en estadios 3a-5D, es razonable realizar una biopsia ósea si el conocimiento del tipo de osteodistrofia renal afectara a las decisiones terapéuticas (sin calificar).
<p>Razonamiento para el cambio: múltiples estudios prospectivos nuevos han documentado que una DMO baja, medida por densitometría, predice fracturas incidentes en pacientes con ERC en estadios 3a-5D. La principal motivación para esta revisión fue la creciente experiencia con medicamentos antiosteoporosis en pacientes con ERC, DMO baja y alto riesgo de fractura. La falta de capacidad para realizar una biopsia ósea no justifica probablemente la no indicación de terapia antirresortiva en pacientes con alto riesgo de fractura. Se recomienda de todos modos la toma de decisiones compartidas con el paciente.</p>	

CKD-MBD: trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica (*chronic kidney disease-mineral and bone disorder*); DMO: densidad mineral ósea; ERC: enfermedad renal crónica; KDIGO: *Kidney Disease Initiative Global Outcomes*; SEN: Sociedad Española de Nefrología.

de fractura: riesgo de fragilidad ósea (FRAX®) para la cadera $\geq 3\%$, o para una fractura principal $\geq 10\%$ sin densitometría ósea o $\geq 7,5\%$ con esta¹¹².

Conclusión

En general, las guías KDIGO suponen un importante ejercicio de actualización (y necesaria humildad) en este y otros campos de la nefrología. Estas guías nos muestran el equilibrio necesario entre la medicina basada en la evidencia (en los números procedentes de investigación rigurosa, controlada, de intervenciones médicas pero que puede conducir a nihilismo terapéutico) y la basada en la eminencia o experiencia (en la opinión de expertos, pero no

controlada, y que puede conducir a tratamientos innecesarios, con sus efectos indeseables).

En este sentido, subrayamos la importancia de la individualización de tratamientos con la valoración constante del riesgo/beneficio de nuestras decisiones, que deben ser compartidas con el paciente, a la par que los nuevos estudios clínicos randomizados (escasos) implementan progresivamente nuestro conocimiento.

Esperemos que, con la ayuda de las nuevas herramientas técnicas e informáticas, esta información relevante pueda actualizarse mucho más frecuentemente, para no tener que esperar tantos años (han sido nueve en este caso) para obtener una actualización relevante, especialmente para aquellos nefrólogos no dedicados específicamente a esta área de conocimiento.



Puntos clave

- La biopsia renal continúa siendo el “patrón oro” para el diagnóstico y manejo de las enfermedades glomerulares.
- Se debe considerar la biopsia de repetición si la nueva información puede cambiar el tratamiento o definir el pronóstico del paciente.
- En la nefropatía IgA, las nuevas guías KDIGO recomiendan el uso del sistema de puntuación MEST-C para predecir el pronóstico renal. Sin embargo, no se debe considerar como una herramienta que dirija el tratamiento.
- Las guías recomiendan el uso de GC, con dosis más bajas y durante seis meses, solamente a los pacientes con elevado riesgo de progresión a ERC, teniendo en cuenta el emergente riesgo de toxicidad del tratamiento, especialmente en aquellos casos con FGe < 50 mL/min/1,73 m².
- Para los pacientes con nefropatía membranosa, las guías proponen un algoritmo de tratamiento basado en la estratificación del riesgo de progresión para desarrollar ERC en estadio G5D. En relación con el diagnóstico, la biopsia renal no se considera obligatoria en pacientes con SN y una prueba positiva para anticuerpos anti-PLA2R con bajo riesgo de progresión de la enfermedad renal.
- Las nuevas guías KDIGO proponen una reclasificación de la GEFS en cuatro subgrupos (primaria, genética, secundaria/adaptativa o causa indeterminada) para la aproximación terapéutica de dichos pacientes, con la intención de que reciban inmunosupresión solo aquellos que realmente se puedan beneficiar.
- Las guías actuales asumen la nueva clasificación de las GNMP según la presencia o ausencia de inmunocomplejos en la inmunofluorescencia.
- Se recomienda GC en combinación con ciclofosfamida o rituximab como tratamiento de inducción de las vasculitis ANCA+. Como tratamiento de mantenimiento se recomienda rituximab o azatriopina, ambos asociados a bajas dosis de GC.
- Otra actualización importante en las nuevas guías fue en cuanto a la reducción de la dosis de GC, presentando una nueva recomendación con pauta descendente de dosis basado en el estudio PEXIVAS.
- La publicación de las guías KDIGO se produjo antes de la aparición de varios ensayos clínicos para NL, con nuevas terapias que se completaron recientemente.
- Se enfatizan las medidas para minimizar el riesgo de complicaciones asociadas a la NL, de su tratamiento inmunosupresor y de infecciones asociadas.
- Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en pacientes que van a recibir GC durante más de tres meses en los siguientes casos: cuando la dosis inicial de prednisona es ≥ 30 mg/día, en mujeres postmenopáusicas y varones > 50 años con dosis ≥ 5 mg/día y fractura previa por fragilidad o *T-score* $\leq -1,5$ de desviación estándar o riesgo elevado de fractura.
- En las guías KDIGO actuales subrayamos la importancia de la individualización de tratamientos con la valoración constante del riesgo/beneficio de nuestras decisiones, que deben ser compartidas con el paciente.



Bibliografía

- Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):139-274.
- Craig JC, Tong A, Strippoli GFM. New approaches to trials in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(Supl 1):i1-6.
- Bover J, Ureña-Torres P, Mateu S, DaSilva I, Gràcia S, Sánchez-Baya M, et al. Evidence in chronic kidney disease-mineral and bone disorder guidelines: is it time to treat or time to wait? *Clin Kidney J.* 2020;13(4):513-21.
- Glomerular Diseases (GD). [Internet]. En: KDIGO.org. KDIGO Improving Global Outcomes. [Citado 9 Feb 2022]. Disponible en: <https://kdigo.org/guidelines/gd/>
- D'Agati VD, Mengel M. The rise of renal pathology in nephrology: Structure illuminates function. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):1016-25.
- Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, Fogo AB, De Vriese AS, Markowitz GS, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int.* 2017;91(4):787-9.
- De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):421-30.
- Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(8):1338-44.
- Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(5):432-42.
- Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-83.
- Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Surribas DP, Castela AM, Sanjuán JB; Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, et al. Consensus Document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrología.* 2011;31(3):331-45.
- Rizk DV, Meier D, Sandoval RM, Chacana T, Reilly ES, Seegmiller JC, et al. A Novel Method for Rapid Bedside Measurement of GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(6):1609-13.
- Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49.
- Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froissart M, Navis G, et al. Equations to Estimate Creatinine Excretion Rate: The CKD Epidemiology Collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):184-91.
- Markossian T, Burge N, Ling B, Schneider J, Pacold I, Bansal V, et al. Controversies Regarding Lipid Management and Statin Use for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):965-77.
- Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Derebail VK, Barbour SJ, Tanous S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(6):1412-20.
- Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(9):1529-33.
- Ricardo AC, Goh V, Chen J, Cedillo-Couvert E, Kapella M, Prasad B, et al. Association of Sleep Duration, Symptoms, and Disorders With Mortality in Adults With Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Reports.* 2017;2(5):866-73.
- Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):319-27.
- Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1173-83.
- Kittiskulnam P, Kanjanabuch T, Tangmanjitjaroen K, Chanchaoenthana W, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S. The Beneficial Effects of Weight Reduction in Overweight Patients With Chronic Proteinuric Immunoglobulin A Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *J Ren Nutr.* 2014;24(3):200-7.
- Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and glomerular disease: A systematic review of the literature with management guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1862-72.
- Wiles K, Lightstone L. Glomerular Disease in Women. *Kidney Int Reports.* 2018;3(2):258-70.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76(5):534-45.
- Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86(4):828-36.
- Tesar V, Troyanov S, Bellur S, Verhave JC, Cook HT, Feehally J, et al. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2248-58.
- Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2011;80(3):310-7.



28. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, *et al.* A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):691-701.
29. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi G, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, *et al.* Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9156):883-7.
30. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3694-701.
31. Yu MY, Kim YC, Koo HS, Chin HJ. Short-term anti-proteinuric effect of tacrolimus is not related to preservation of the glomerular filtration rate in IgA nephropathy: A 5-year follow-up study. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188375.
32. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1306-13.
33. Hou JH, Le WB, Chen N, Wang WM, Liu ZS, Liu D, *et al.* Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(6):788-95.
34. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V, Radhakrishnan J, *et al.* Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(10):2139-45.
35. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, *et al.* A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1546-53.
36. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, *et al.* Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011;43(4):321-7.
37. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, De Fijter JW, *et al.* Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2117-27.
38. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int.* 2021;100(1):24-6.
39. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson B V, Jongs N, Chertow GM, Greene T, *et al.* A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215-24.
40. American Society of Nephrology. KidneyWeek. [Internet]. En: ASN-online.org. ASN; 2022. Disponible en: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/>
41. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, *et al.* M-Type Phospholipase A 2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21.
42. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, *et al.* Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-87.
43. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, *et al.* Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(1):36-46.
44. Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregolato F, Stellato T, Napodano P, *et al.* Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):146-54.
45. Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Atacicept in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2020;11:433.
46. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8803.
47. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, *et al.* The Diagnosis Accuracy of PLA2R-AB in the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e104936.
48. Ravani P, Bertelli E, Gill S, Ghiggeri GM. Clinical trials in minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(Supl 1):i7-13.
49. Ahmad H, Tejani A. Predictive Value of Repeat Renal Biopsies in Children with Nephrotic Syndrome. *Nephron.* 2000;84(4):342-6.
50. Trompeter RS, Hicks J, Lloyd BW, White RHR, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet.* 1985;325(8425):368-70.
51. Watanabe Y, Fujinaga S, Endo A, Endo S, Nakagawa M, Sakuraya K. Baseline characteristics and long-term outcomes of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: impact of initial kidney histology. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(12):2377-81.
52. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE. Genetic testing in nephrotic syndrome--challenges and opportunities. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(3):179-84.
53. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1802-13.
54. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnuovo L, Casarin P, *et al.* Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):780-4.
55. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS, Stokes MB, D'Agati VD. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin



- sections: A valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int.* 2006;70(12):2148-51.
56. Larsen CP, Messias NC, Walker PD, Fidler ME, Cornell LD, Hernández LH, *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int.* 2015;88(4):867-73.
 57. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS, Fervenza FC. C4d as a Diagnostic Tool in Proliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(11):2852-9.
 58. Andeen NK, Yang HY, Dai DF, MacCoss MJ, Smith KD. DnaJ Homolog Subfamily B Member 9 Is a Putative Autoantigen in Fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):231-9.
 59. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA, Theis JD, Mills JR, Negron V, *et al.* DnaJ Heat Shock Protein Family B Member 9 Is a Novel Biomarker for Fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):51-6.
 60. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, *et al.* Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1153-60.
 61. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Cavero T, Cabello V, Ariceta G, *et al.* Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1287-98.
 62. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, *et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-51.
 63. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, *et al.* Eculizumab for Dense Deposit Disease and C3 Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):748-56.
 64. Vivarelli M, Emma F. Treatment of C3 glomerulopathy with complement blockers. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(4):472-7.
 65. Welte T, Arnold F, Kappes J, Seidl M, Häfner K, Bergmann C, *et al.* Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):7.
 66. Le Quintec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, *et al.* Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):84-92.
 67. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
 68. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):976-85.
 69. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, *et al.* Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369(5):417-27.
 70. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, *et al.* Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1166-9.
 71. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1178-82.
 72. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, *et al.* Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.
 73. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, Kelly D, Scott J, Hamour S, *et al.* A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology.* 2019;58(2):260-8.
 74. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.
 75. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004;66(4):1535-40.
 76. Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, Siemieniuk RAC, Collister D, Booth M, *et al.* Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2022;376:e064597.
 77. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, *et al.* Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):542-8.
 78. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as Maintenance Therapy for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1394-400.
 79. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N, Graslant A, Zoulim A, Le Guen J, *et al.* Rituximab Maintenance Therapy for Granulomatosis with Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis. *J Rheumatol.* 2012;39(1):125-30.
 80. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, *et al.* Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3760-9.
 81. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, *et al.* Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80.
 82. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR, *et al.* Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3770-8.
 83. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, *et al.* Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1143-9.



84. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology*. 2012;51(1):100-9.
85. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, *et al*. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-43.
86. Charlier C, Henegar C, Launay O, Pagnoux C, Berezne A, Bienvenu B, *et al*. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):658-63.
87. Goupil R, Brachemi S, Nadeau ACF, Déziel C, Troyanov Y, Lavergne V, *et al*. Lymphopenia and Treatment-Related Infectious Complications in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):416-23.
88. Mansfield N, Hamour S, Habib AM, Tarzi R, Levy J, Griffith M, *et al*. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3280-6.
89. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1162-72.
90. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, *et al*. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int*. 2017;92(3):693-702.
91. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.
92. Joo YB, Won S, Choi CB, Bae SC. Lupus nephritis is associated with more corticosteroid-associated organ damage but less corticosteroid non-associated organ damage. *Lupus*. 2017;26(6):598-605.
93. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, *et al*. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment—Clinical response compared to literature and immunological re-assessment. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1123-30.
94. Sciascia S, Mompean E, Radin M, Roccatello D, Cuadrado MJ. Rate of Adverse Effects of Medium- to High-Dose Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(6):519-24.
95. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, Lázaro E, Iza A, Couzi L, *et al*. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):826-32.
96. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, *et al*. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1280-6.
97. Mak A, Isenberg DA, Lau CS. Global trends, potential mechanisms and early detection of organ damage in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(5):301-10.
98. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, *et al*. Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis : a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26.
99. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Díaz J, *et al*. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95(1):219-31.
100. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Díaz J, *et al*. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2070-80.
101. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sánchez-Guerrero J, *et al*. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26.
102. Gómez Méndez LMG, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, *et al*. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502-9.
103. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009;18(9):767-76.
104. Li EK, Tam LS, Zhu TY, Li M, Kwok CL, Li TK, *et al*. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology*. 2009;48(8):892-8.
105. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus—what's hot and what's not! *Rheumatology*. 2009;48(4):332-41.
106. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, *et al*. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *NEngl J Med*. 2020;383(12):1117-28.
107. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, Rovin BH. The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis: Past, Present, and Future. *Semin Nephrol*. 2015;35(5):465-77.
108. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000018.
109. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, Caudwell V, Mercadal L, Sacchi A, *et al*. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. *Medicine*. 2017;96(27):e7429.



110. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59.
111. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, *et al*. European Consensus State-ment on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(1):42-59.
112. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Agudo Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, *et al*. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre Osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2019;15(4):188-210.



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. **Excipiente(s) con efecto conocido** Este medicamento contiene 25,27 mg de propilenglicol alginato (E405) en cada sobre de 2,4 g. 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, 1,25 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 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.

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 hidrócloruro 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

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 100 gramos/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 gástrico intestinal. 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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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 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 (PTH). **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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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 de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrócloruro 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, mico-fenolato 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 anti-convulsivos** 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 post-comercialización 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 post-comercialización ¹Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

Población pediátrica En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://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. Paasheuveweg 25 1105 BP Amsterdam Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/09/521/006 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** Noviembre 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. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



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.

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 hidrócloruro de sevelámero o calcio), Renvela se debe administrar en base a los gramos monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas. Ajuste de la dosis y mantenimiento Se deben monitorizar las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día) cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente. Los pacientes que toman carbonato de sevelámero deben cumplir con las dietas que se les han prescrito. En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria sea de aproximadamente 6 g al día. Poblaciones especiales Población de edad avanzada No se requiere ajuste de dosis en la población de edad avanzada. Insuficiencia hepática No se han realizado estudios en comprimidos 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: disfgia, 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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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 asfisia 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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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 ad-

versas fueron de intensidad leve a moderada. **Tabla de reacciones adversas** La seguridad de sevelámero (como sales de carbonato o hidrocloreuro) 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 hidrocloreuro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 post-comercialización 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 post-comercialización ¹Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias.

Población pediátrica En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis** El hidrocloreuro 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 Periodo 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/1/09/521/001 EU/1/09/521/002 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** Noviembre 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. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Renvela 0,8 g polvo para suspensión oral **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada sobre contiene 0,8 g de carbonato de sevelámero. **Excipiente(s) con efecto conocido** Este medicamento contiene 8,42 mg de propilenglicol alginato (E405) en cada sobre de 0,8 g. 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, 1,25 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 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.

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 hidrócloruro 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

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 0,8 g de polvo se debe dispersar en 30 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 100 gramos/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. Para conseguir la dosis correcta, se debe usar la cuchara dosificadora de 0,4 g incluida en el envase de Renvela polvo. En el prospecto se detallan las instrucciones. **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 gástrico intestinal. 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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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, 1,25 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 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 hidrócloruro 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 hidrócloruro 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 de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrócloruro de sevelámero sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo,

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

Población pediátrica En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis** El hidrocóloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelámero en una dosis diaria única. Los síntomas observados en caso de sobredosis son similares a las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8, que incluyen principalmente el estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales conocidos. Se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Alginato de propilenglicol (E405), Sabor a Crema cítrica, Cloruro de sodio, Sucralosa, Óxido de hierro amarillo (E172) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años. **Después de la reconstitución** La suspensión oral reconstituida se debe administrar en un plazo de 30 minutos. Desechar el sobre 24 horas después de su apertura. **6.4 Precauciones especiales de conservación** El medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Sobre de copolímero de etileno y ácido metacrílico, poliéster, LDPE (por sus siglas en inglés) y laminado de aluminio, con un precinto térmico. Cada sobre contiene 0,8 g de carbonato de sevelámero. Cada caja contiene 90 sobres y una cuchara dosificadora para medir la dosis de 0,4 g de polvo. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** El polvo se debe dispersar en 30 ml de agua por sobre antes de la administración. El polvo en 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. Paasheuveweg 25 1105 BP Amsterdam Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/09/521/008 90 sobres. EU/1/09/521/009 90 sobres (con cuchara dosificadora). **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** Noviembre 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 0,8 g polvo para suspensión oral. P.V.P.: 70,70 €. P.V.P. (IVA): 73,53 €. **Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

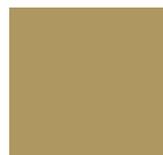
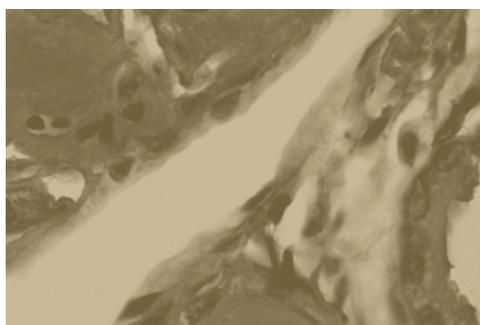
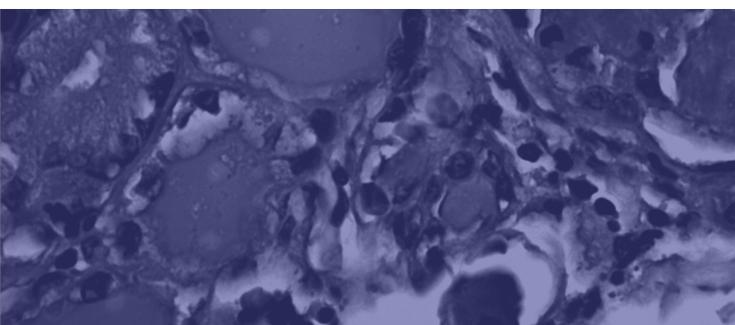
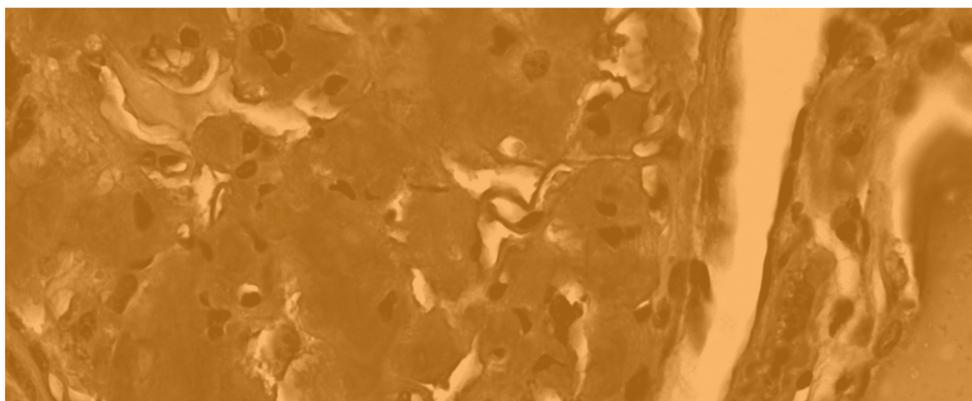
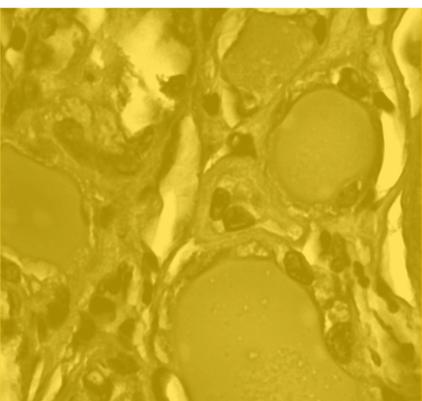
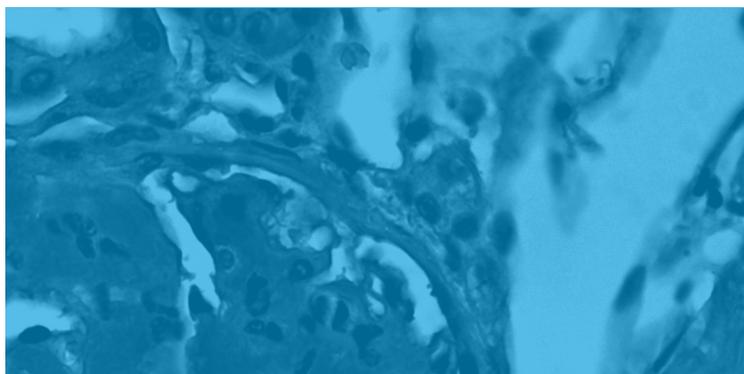
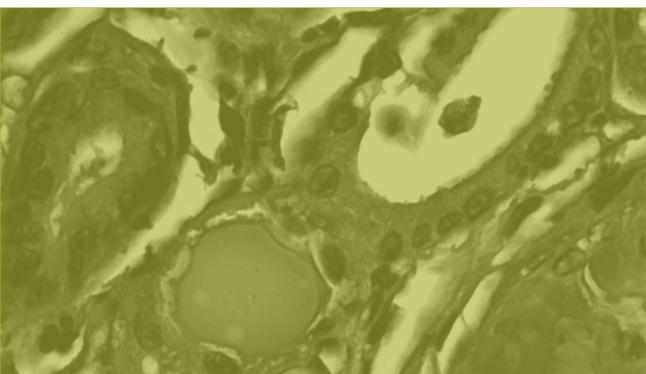
esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-19264-18-3

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

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

MOM



MAT-ES-2202285 v1 julio 2022