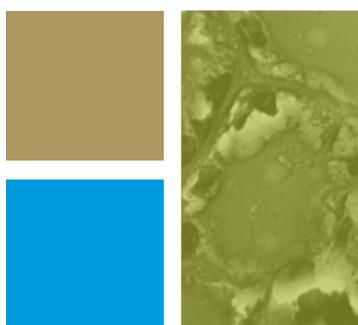
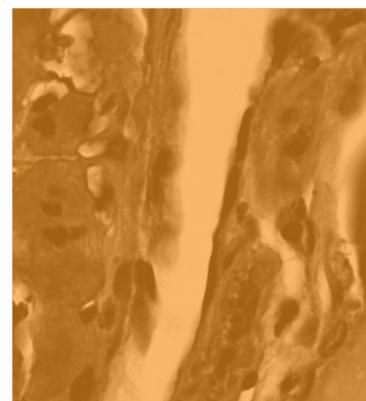
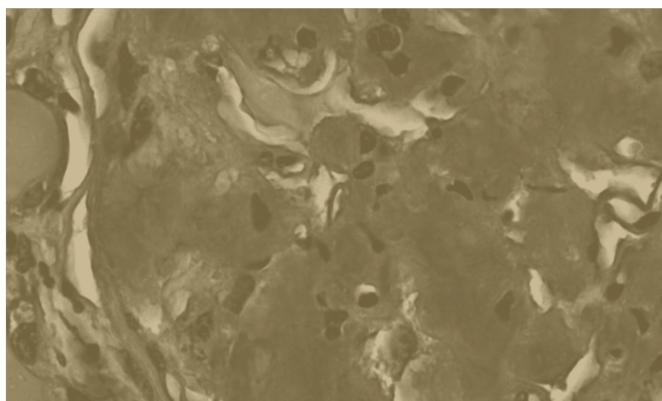
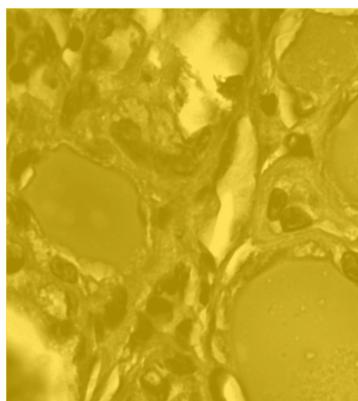
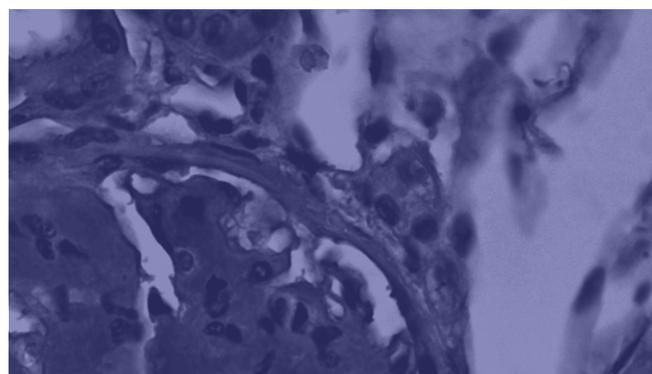
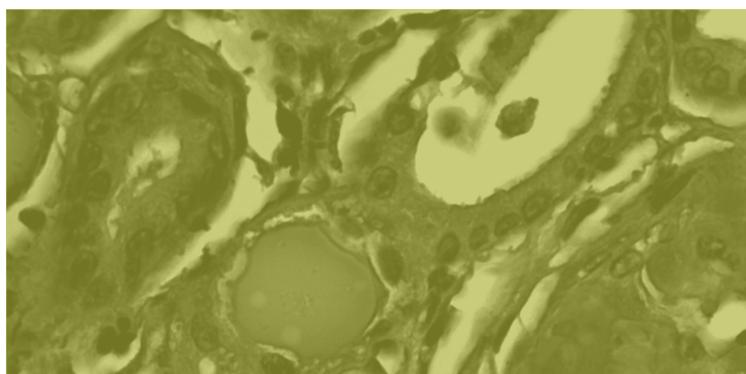


# Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA



## SÍNDROME CARDIORRENAL: UNA NUEVA PERSPECTIVA PARA UNA NUEVA ERA

■ Dr. José Luis Górriz  
Dr. Miguel González-Rico  
Dr. Gregorio Romero-González

# Más allá del control del fósforo<sup>1-7</sup>

El principio activo de Renvela®, el carbonato de sevelámero, **no se absorbe<sup>8</sup> ni se acumula<sup>9</sup>**, ofreciendo un control del fosfato en sangre eficaz y seguro para pacientes en diferentes fases de la enfermedad renal.<sup>1-6</sup>



**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).*

## Síndrome cardiorenal: una nueva perspectiva para una nueva era

Dr. José Luis Górriz, Dr. Miguel González-Rico,  
Dr. Gregorio Romero-González

### Índice

Introducción.....	5
Evolución conceptual de la interacción corazón-riñón.....	5
SCR tipo 1 (agudo).....	5
SCR tipo 2 (crónico).....	6
SCR tipo 3 (agudo).....	7
SCR tipo 4 (síndrome renocardiaco crónico).....	7
SCR tipo 5 (secundario).....	8
La congestión, el común denominador del SCR.....	9
El <i>cross-talk</i> corazón-riñón-hueso.....	12
Puntos clave.....	16
Bibliografía.....	17



# Síndrome cardiorenal: una nueva perspectiva para una nueva era

■ **Dr. José Luis Górriz<sup>1,2,3</sup>, Dr. Miguel González-Rico<sup>1,2,3</sup>, Dr. Gregorio Romero-González<sup>4,5,6</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana (INCLIVA). Valencia. <sup>2</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. <sup>3</sup>Grupo de Trabajo Cardiorenal. Asociación de Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Española de Cardiología. <sup>4</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>5</sup>Institut d'Investigació en Ciències de la Salut German Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>6</sup>International Renal Research Institute of Vicenza. Italia.

Correspondencia:

**Dr. José Luis Górriz**

E-mail: jlgorritz@uv.es

## Resumen

Desde la descripción actual de los cinco fenotipos de presentación del síndrome cardiorenal (SCR) realizada por el profesor Claudio Ronco, se han publicado cientos de trabajos con ese título. Esta primera descripción permitió comprender la complejidad de la interacción cardiorenal, pero en la práctica habitual es difícil en algunos casos establecer el fenotipo de presentación según el órgano inicialmente afectado. Por esta razón, algunos autores recomiendan identificar vías fisiopatológicas comunes, como la congestión y la fibrosis miocárdica y renal, las cuales están presentes en la fisiopatología de la interacción cardiorenal. Identificarlas de forma correcta y tratarlas de manera individualizada continúa siendo una necesidad médica no cubierta. Estos y otros aspectos de la medicina cardiorenal precisan del trabajo multidisciplinario entre nefrólogos, cardiólogos e internistas, y sugiere la necesidad de la creación de programas formativos específicos que permitan tratar de forma correcta a un grupo de pacientes que, hasta la actualidad, continúa siendo excluido de estudios y ensayos clínicos con fármacos que tienen la capacidad de modificar la enfermedad, como es el caso de la insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Se estima que existen en el mundo más de 800 millones de pacientes con ERC y, al menos, la mitad de ellos tendrán algún tipo de enfermedad cardiovascular, razón por la cual se hace necesario que cualquier clínico conozca la relevancia de la patología cardiorenal para disminuir la carga asistencial y económica que supone para los sistemas de salud.



## Introducción

La interesante interacción entre el corazón y el riñón es uno de los temas más apasionantes de la medicina actual. En muchos casos, la enfermedad cardiovascular cursa con enfermedad renal, y viceversa, la enfermedad renal cursa con enfermedad cardiovascular. Esto plantea un reto diagnóstico, terapéutico, pronóstico y sanitario.

No se puede olvidar que la tasa de ingresos hospitalarios y la mortalidad de los pacientes con IC y ERC es mucho mayor que en pacientes sin ERC, sumado a que en la actualidad no hay evidencia suficiente que soporte el tratamiento de estos pacientes, en especial aquellos con ERC avanzada.

La coexistencia de estas dos entidades compromete seriamente la calidad de vida de los pacientes y significa un alto coste para los sistemas sociosanitarios. El objetivo de la presente actualización es revisar aspectos actuales del SCR enfocado en dos vías fisiopatológicas comunes y relacionadas con una mayor morbimortalidad.

## Evolución conceptual de la interacción corazón-riñón

Una de las áreas del conocimiento que más ha evolucionado en la nefrología y la cardiología moderna es la interesante interacción del corazón y el riñón. Las primeras descripciones de la relación entre estos dos órganos datan del siglo XVIII, cuando Robert Bright describió los cambios estructurales del corazón en pacientes con ERC avanzada<sup>1</sup>.

En el mismo siglo, el patólogo francés Frédéric Justin Collet observó la presencia de congestión renal en pacientes con disfunción cardiaca, y la denominó *rein cardiaque*<sup>2</sup>. Estas descripciones han permitido establecer diferentes mecanismos asociados al daño agudo o crónico de ambos órganos, los cuales pueden estar relacionados con alteraciones hemodinámicas, enfermedad aterosclerótica, activación neurohormonal, activación de moléculas del inflammasoma y alteraciones bioquímicas, que finalmente llevan a la presencia de cambios estructurales en ambos órganos.

En el 2004, el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) crea la primera definición formal del SCR. Se centraba en la presencia de cambios morfológicos del corazón, que precedían las alteraciones agudas o crónicas renales, enfatizando en dos aspectos interesantes y actuales de dicho síndrome:

- La ausencia de ensayos clínicos en pacientes con deterioro avanzado de la función renal.
- La necesidad de unidades de atención multidisciplinar entre cardiología, nefrología e incluso otras especialidades relacionadas<sup>3</sup>.

Posteriormente, en el año 2008, el profesor Claudio Ronco y el grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), sugirieron una clasificación cronológica en base a fenotipos definidos según el órgano inicialmente afectado<sup>4</sup>, teniendo como objetivo facilitar al clínico la caracterización de la presentación, con el fin de unificar criterios epidemiológicos, identificar dianas terapéuticas y desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y de tratamiento. Esta clasificación se divide en cinco fenotipos (Figura 1), que se detallan a continuación.

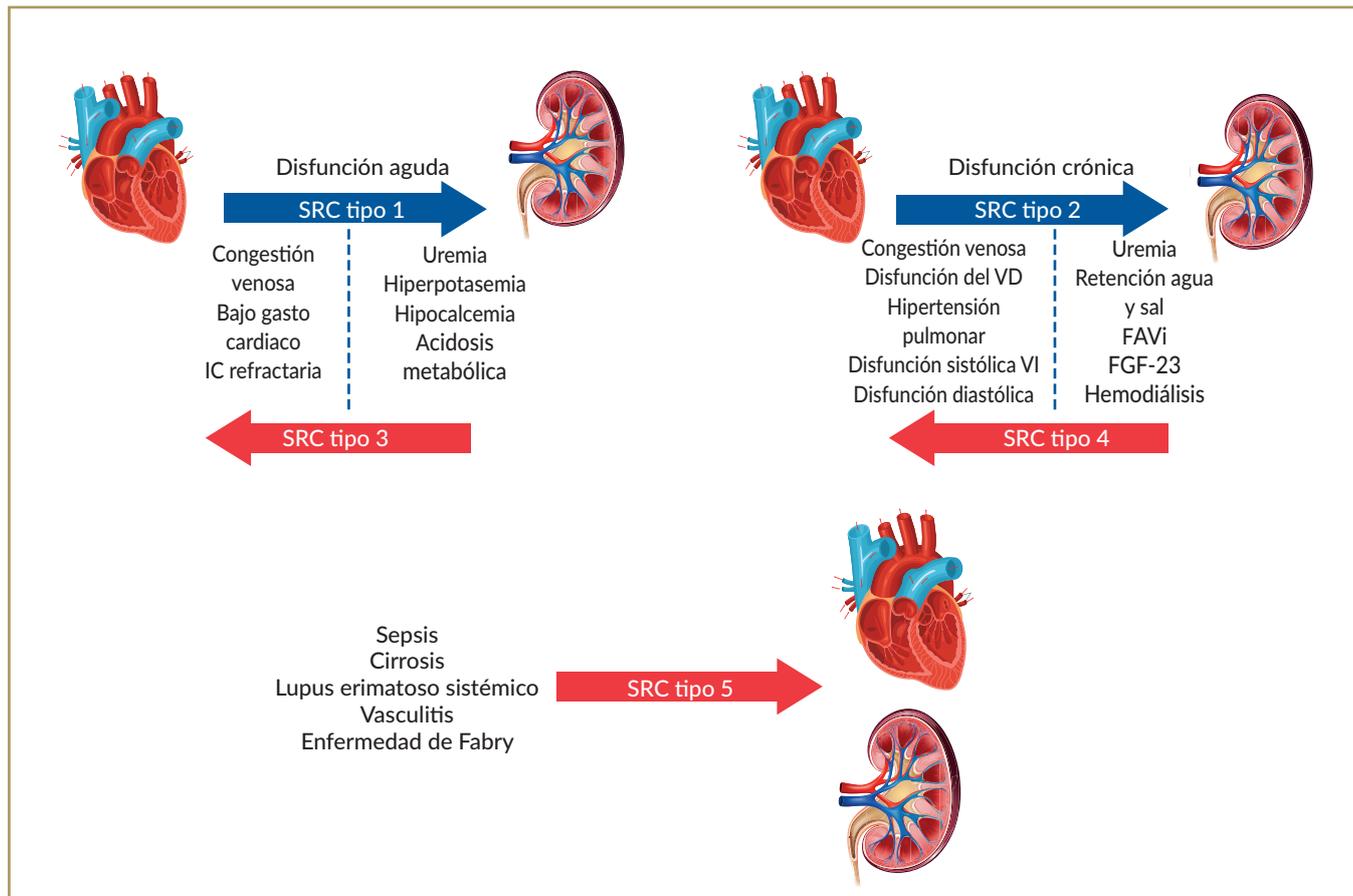
### SCR tipo 1 (agudo)

El SCR tipo 1 se caracteriza por el deterioro agudo de la función cardiaca y, como consecuencia, se asocia a lesión renal aguda (LRA)<sup>4</sup>. El deterioro agudo de la función renal se presenta en aproximadamente el 25-30% de los pacientes con IC aguda<sup>5,6</sup>. Cualquier condición, como el síndrome coronario agudo, la IC secundaria a arritmias cardíacas o incluso pacientes con IC aguda refractaria a tratamientos, pueden asociarse a LRA. Del 50 al 70% de los pacientes que se presentan como IC aguda descompensada<sup>7</sup>, tienen la congestión como el signo más frecuente<sup>8</sup>, y menos del 10% tienen una condición de bajo gasto (**hipoperfusión**)<sup>9</sup>. Aunque tradicionalmente se consideraba que el deterioro de la función renal se debía a una situación de hipoperfusión (**anterógrada**), se sabe en la actualidad que la congestión venosa (**retrógrada**) es el principal mecanismo hemodinámico asociado a LRA en pacientes con IC aguda<sup>10</sup>.

Otros mecanismos potenciales de daño renal son la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la activación de moléculas del



Figura 1. Fenotipos de síndrome cardiorenal.



IC: insuficiencia cardíaca; FAVi: fístula arteriovenosa interna; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; SCR: síndrome cardiorenal; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

inflamasoma y los asociados a estrés oxidativo. Desafortunadamente, el único biomarcador disponible (creatinina) para establecer el diagnóstico de LRA (Figura 2) en estos pacientes, es tardío y se identifica cuando ya existe lesión tubular. Por lo tanto, es necesario fijar un nuevo horizonte para la identificación de nuevos biomarcadores de estrés renal agudo que permitan en el futuro establecer estrategias preventivas para disminuir la carga de enfermedad asociada a la LRA<sup>11</sup>.

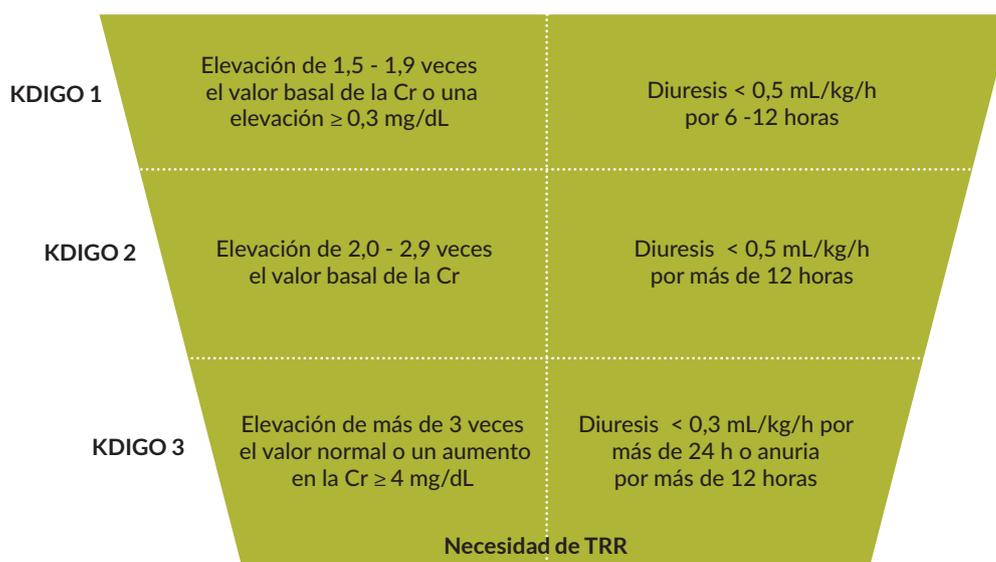
### SCR tipo 2 (crónico)

Se caracteriza por la presencia de alteraciones crónicas de la función cardíaca, que llevan al dete-

riorio de la función renal<sup>4</sup>. A menudo, en la práctica clínica habitual, es difícil establecer cuál de las dos enfermedades es primaria, ya que tanto la IC crónica como la ERC coexisten en la gran mayoría de pacientes. Aproximadamente, del 45 al 63% de los pacientes con IC crónica tienen ERC<sup>12</sup>. Al parecer, la congestión tiene un papel relevante en estos pacientes, debido a que existe una relación entre el aumento de la presión venosa central, la presencia de hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo derecho, con disminución del filtrado glomerular (FG)<sup>13</sup>. A su vez, no se observa una asociación entre deterioro de la función renal y la fracción de eyección en IC, al igual que no existe asociación entre el FG y el índice cardíaco<sup>10</sup>.



Figura 2. Diagnóstico y graduación de la severidad de la lesión renal aguda.



Cr: creatinina; KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; TRR: terapia de reemplazo renal.

Adaptada de: Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(1):19-36. doi: 10.1038/kisup.2011.32. PMID: 25018918; PMCID: PMC4089595.

### SCR tipo 3 (agudo)

Este ocurre cuando en el escenario de LRA se precipita o contribuye a la aparición de forma directa o indirecta de un evento cardíaco agudo<sup>4</sup>. Es difícil estimar la incidencia real del SCR tipo 3, en especial, por la heterogeneidad de las definiciones utilizadas para definir la LRA. La enfermedad cardíaca como causa de muerte en pacientes con LRA se presenta en el 15-20%.

En cuanto a la fisiopatología, se reconocen mecanismos hemodinámicos en relación con la retención de agua y sal en pacientes con disminución de la diuresis, alteraciones relacionadas con acidosis metabólica (vasoconstricción pulmonar, aumento de la postcarga del ventrículo derecho y efecto inotrópico negativo) y diselectrolitemias (principalmente hiperpotasemia e hipocalcemia), que se asocian a arritmias y muerte súbita, asimismo a mecanismos relacionados a la liberación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, activación del sistema nervioso simpático, del SRAA y de la cascada de la coagulación<sup>14</sup>.

### SCR tipo 4 (síndrome renocardiaco crónico)

Se define como el compromiso cardiovascular secundario a la ERC<sup>4</sup>. En pacientes con ERC, la enfermedad cardiovascular es frecuente y más severa, en especial el riesgo cardiovascular relacionado con patologías no ateroscleróticas, como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI), la enfermedad valvular y la muerte súbita cardíaca, entre otros. Se estima, que más de la mitad de los pacientes con IC crónica tienen  $FG < 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, siendo la incidencia de IC en pacientes con ERC entre el 17 y el 21%, mucho mayor que en la población general, en la que no excede el 1%.

En el SCR tipo 4 existen diferentes mecanismos facilitadores de la IC crónica, como lo son el aumento de la postcarga con relación a hipertensión y rigidez arterial, la retención de agua y sal, además de la activación neurohormonal, el exceso de actividad del SRAA, aumento del estrés oxidativo, activación de citocinas proinflamatorias y factores profibróticos,



alteración en la utilización del hierro, anemia, déficit de vitamina D y la retención de toxinas urémicas, que pueden facilitar la aparición de alteraciones morfológicas del corazón.

No es fácil establecer el diagnóstico de IC crónica en pacientes con ERC avanzada, debido a que más de la mitad de los pacientes tienen alteraciones morfológicas y funcionales en el ecocardiograma, añadido a la dificultad de interpretar correctamente biomarcadores como los péptidos natriuréticos BNP y NTproBNP (siglas de péptido natriurético cerebral en inglés -*brain natriuretic peptide*- y fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B), ya que en pacientes con ERC pueden estar elevados por diferentes causas. Por este motivo, el grupo ADQI propuso una clasificación adaptada de IC crónica en pacientes con ERC en diálisis (Tabla 1)<sup>15</sup>.

Las principales limitaciones actuales en pacientes con ERC e IC crónica se centran en la prevención y el tratamiento. Más de la mitad de los ensayos clínicos

con fármacos que modifican la enfermedad en IC excluyen de forma sistemática pacientes con ERC y, en especial, aquellos pacientes con ERC de grado 4 y 5<sup>16</sup>.

### SCR tipo 5 (secundario)

El SCR tipo 5 se presenta cuando existe una condición sistémica que afecta el funcionamiento de los dos órganos. La sepsis, el síndrome hepatorenal, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Fabry, entre otros, pueden comprometer la función cardíaca y renal. En este grupo heterogéneo de situaciones sistémicas, pueden estar implicados diferentes mecanismos de daño.

En estos pacientes, la condición sistémica actúa como un elemento facilitador para la liberación de patrones moleculares asociados al daño y patrones moleculares asociados a patógenos, que a su vez activan efectores celulares mediados por el sistema

**Tabla 1.** Clasificación propuesta por el grupo ADQI para la clasificación de la IC crónica en pacientes con ERC en diálisis.

Clasificación	Ecocardiograma	Disnea	Respuesta a TRR/UF
Clase 1	Sí	Asintomático	
Clase 2R	Sí	Con el ejercicio	Sí
Clase 2NR	Sí	Con el ejercicio	No
Clase 3R	Sí	Actividades de la vida diaria	Sí
Clase 3NR	Sí	Actividades de la vida diaria	No
Clase 4R	Sí	En reposo	Sí
Clase 4NR	Sí	En reposo	No
<b>Criterio ecocardiográfico<sup>7</sup>:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrofia del VI: masa indexada del VI &gt; 110 g/m<sup>2</sup> para mujeres y &gt; 130 g/m<sup>2</sup> para hombres o &gt; 47 g/m<sup>2</sup>, para mujeres y &gt; 50 g/m<sup>2</sup>, para hombres).</li> <li>• Dilatación de VI: volumen indexado del VI: &gt; 86 mL/m<sup>2</sup> diastólico o &gt; 37 mL/m<sup>2</sup> sistólico.</li> <li>• Dilatación de la AI: volumen indexado de la AI: ≥ 34 mL/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Enfermedad mitral o aórtica moderada o severa.</li> <li>• Disfunción sistólica del VD: TAPSE &lt; 17 mm.</li> <li>• Disfunción sistólica del VI: FEVI ≤ 45%.</li> <li>• Alteraciones en la motilidad del VI &gt; 10% del miocardio.</li> </ul>			

ADQI: *Acute Dialysis Quality Initiative*; AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; TRR/UF: terapia de reemplazo renal/ultrafiltración; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo.

Adaptada de: Chawla LS, Herzog CA, Costanzo MR, Tumlin J, Kellum JA, McCullough PA, et al. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the acute dialysis quality initiative (ADQI) XI workgroup. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1246-52.



del complemento, la activación de células endoteliales y de células inflamatorias que, finalmente, se traduce en activación de citocinas, células de estrés endotelial. Todos estos mecanismos concluyen en alteraciones hemodinámicas, que son las responsables de la disfunción renal, cardíaca e incluso de otros órganos<sup>17</sup>.

Esta clasificación propuesta por el grupo ADQI reconoce el órgano inicialmente afectado y la cronología del daño. No obstante, en la práctica clínica habitual, ha servido como abordaje inicial y con un planteamiento más bien docente. Es por esta razón que algunos autores lo consideran una definición solamente descriptiva y no centrada en los mecanismos fisiopatológicos implicados, en especial, aquellos que llevan a la fibrosis de ambos órganos<sup>18</sup>.

## La congestión, el común denominador del SCR

La congestión es frecuente en cualquier escenario agudo o crónico de la interacción cardiorenal. Más del 80% de los pacientes con IC aguda consultan por congestión, y en más del 20%, persiste al alta hospitalaria<sup>19</sup>.

En el registro ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*), en torno al 40% de los pacientes no solo no presentaban una disminución del peso al alta, incluso algunos tenían ganancia de peso durante el ingreso. Aquellos pacientes congestivos al alta mostraban elevadas tasas de reingreso hospitalario<sup>20</sup>.

La mortalidad en los pacientes que persisten congestivos al alta es cercana al 20% respecto al 10% de los pacientes que no tienen congestión<sup>19</sup>, es por esta razón que conocer los mecanismos relacionados con la congestión, identificar correctamente los fenotipos de congestión y establecer estrategias de tratamiento y seguimiento adecuadas, son fundamentales para modificar los desenlaces clínicos. En pacientes con IC aguda, el aumento de las presiones de llenado se acompaña con un aumento del tono venoso, todo esto mediado por factores neurohormonales y hemodinámicos que se asocian a una potente vasoconstricción de las venas esplácnicas, con el consecuente

movimiento de sangre del espacio abdominal a la circulación cardiopulmonar<sup>21</sup>.

La congestión es más que solo la presencia de edemas o ingurgitación yugular, afectando al funcionamiento de órganos y sistemas (Figura 3). Un ejemplo es el edema de la pared intestinal, que se asocia, entre otros, a la disminución de la absorción de algunos fármacos, como los diuréticos, siendo este el primer mecanismo de resistencia a medicamentos como la furosemida<sup>22</sup>; también se asocia a congestión del parénquima cerebral, llevando a delirium, o incluso a edema del intersticio miocárdico o del parénquima hepático<sup>23</sup>. Otro ejemplo de compromiso sistémico que explica el deterioro de la función renal en pacientes con IC es la nefropatía congestiva (Figura 4), en el que el aumento de la presión venosa central se transmite a través de las venas renales (vasos de baja resistencia), aumentando la presión intersticial renal. Esto es especialmente importante, ya que al ser un órgano encapsulado, no tiene capacidad para distenderse, situación conocida como **taponamiento renal**<sup>24</sup>. El incremento de la presión es, en últimas, el responsable del daño tubular mediado por factores hemodinámicos e inflamatorios, el aumento de la retención de agua y sal mediada por la activación del SRAA y el descenso del FG en relación con una disminución en la perfusión de la arteriola aferente y un aumento de la presión de la arteriola eferente<sup>25</sup>.

A pesar de que la congestión es un signo cardinal en pacientes con IC, diagnosticarla de forma adecuada continúa siendo una necesidad médica no cubierta, ya que la sensibilidad de los síntomas y los signos clínicos clásicos es pobre, y en algunos pacientes, difícil de valorar (Tabla 2)<sup>26,27</sup>. Esta dificultad es relevante en la correcta discriminación de fenotipos de congestión tisular y/o vascular, ya que identificar correctamente el fenotipo predominante es esencial para determinar una estrategia terapéutica<sup>28</sup>.

Recientemente emerge el concepto de la **visión multiparamétrica de la congestión**, que se podría explicar como la integración de diversas variables clínicas, analíticas y ecográficas, con el objetivo de diagnosticar y caracterizar de forma precisa la congestión<sup>29</sup>. Esta visión holística de la congestión se inicia con la exploración ecográfica (*point-of-care ultrasonography*, es decir, ecografía en el punto de atención), evaluando la congestión tisular mediante



Figura 3. Efectos sistémicos de la congestión en diversos órganos.

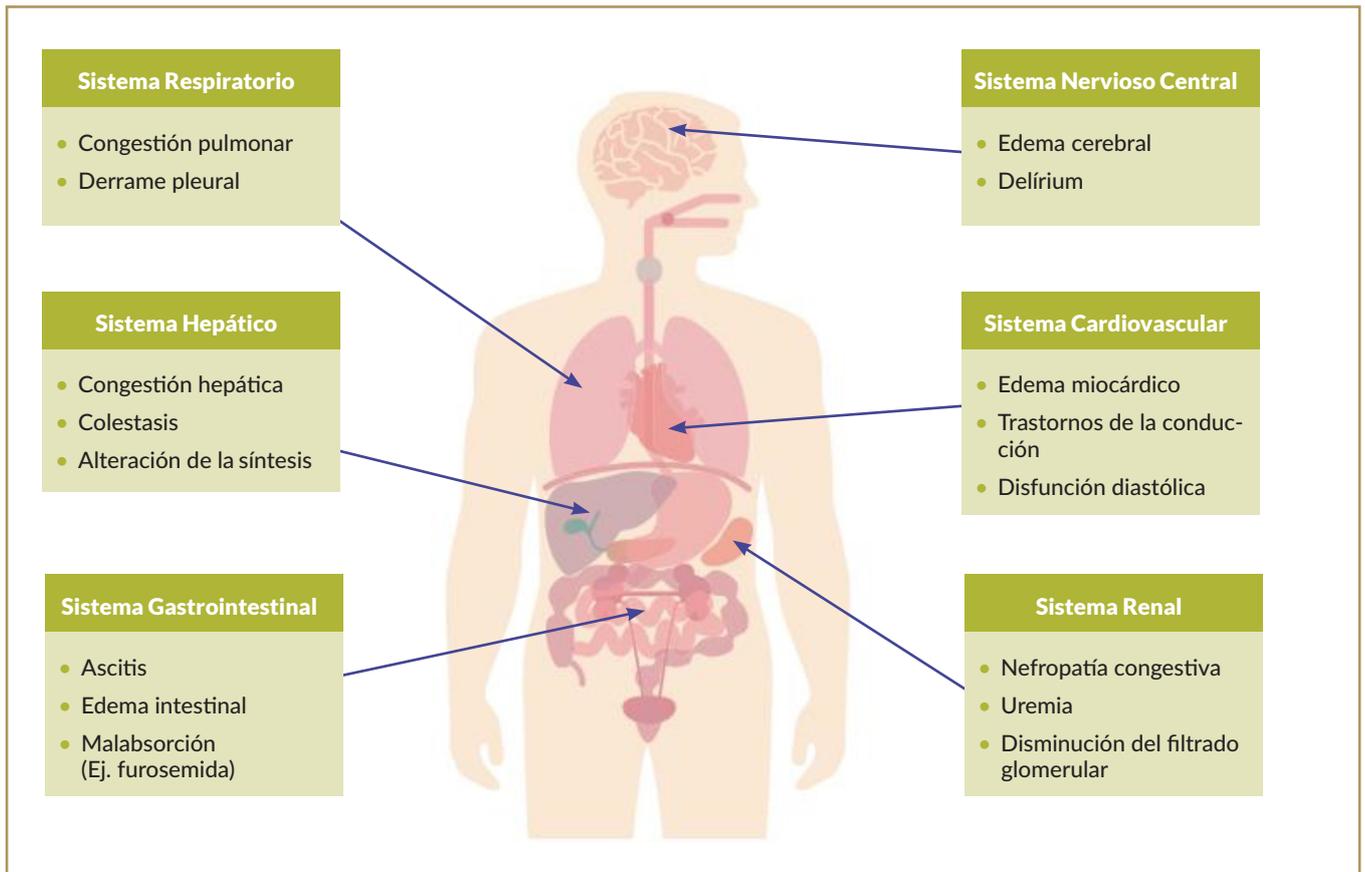
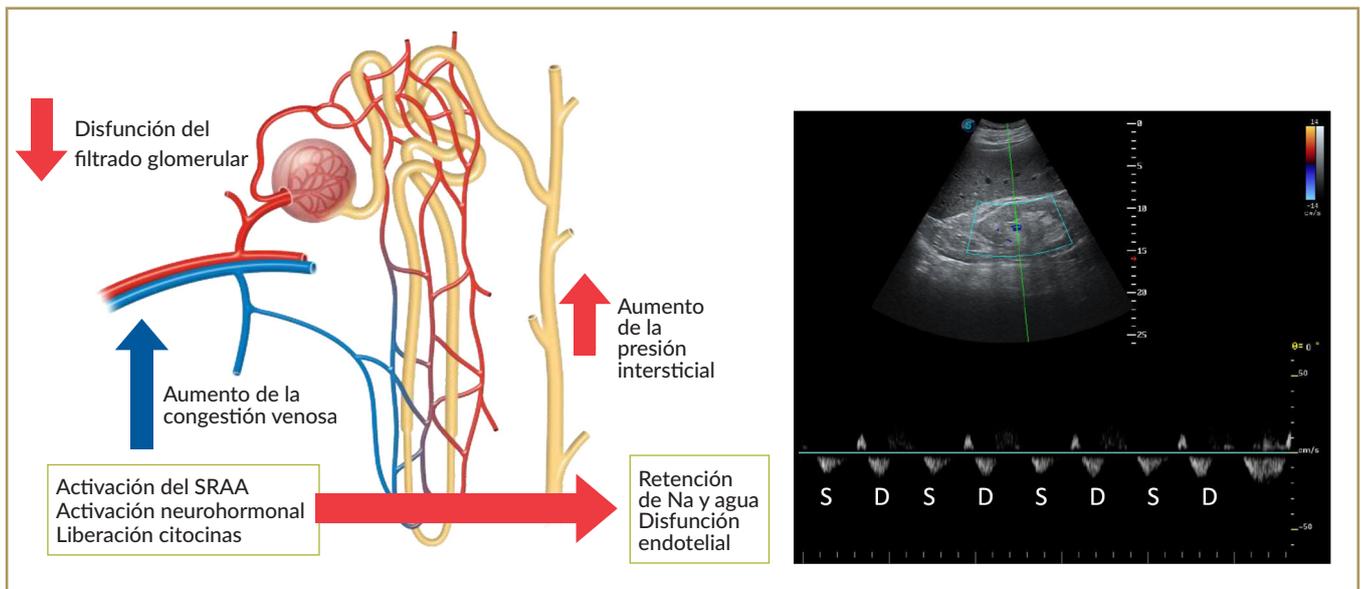


Figura 4. A. Cambios hemodinámicos en la nefropatía congestiva. B. Hallazgos en el doppler pulsado de la vena renal, flujo bifásico (patrón SD) que sugiere congestión leve-moderada.



Na: sodio; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.



Tabla 2. Sensibilidad (S) y especificidad (E) de diferentes variables clínicas frente a ecográficas.

Examen físico	S	E	S	E	PoCUS
Ingurgitación yugular	48%	78%	87%	82%	VCI sin colapso
Hepatomegalia	51%	62%			
Edemas	94%	10%			
Disnea	50%	73%			
Ortopnea	66%	47%	83%	72%	VH: S < D
Crepitantes	13%	90%	94%	92%	Líneas B
S3	73%	42%	92%	28%	Velocidad de la onda E mitral

PoCUS: ecografía en el punto de atención (*point-of-care ultrasound*); VCI: vena cava inferior; VH: vena hepática.

Adaptada de: Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55.

la observación de la presencia de líneas B o cometas pleurales en la ecografía pulmonar, además de descartar la presencia de derrame pleural (Figura 5).

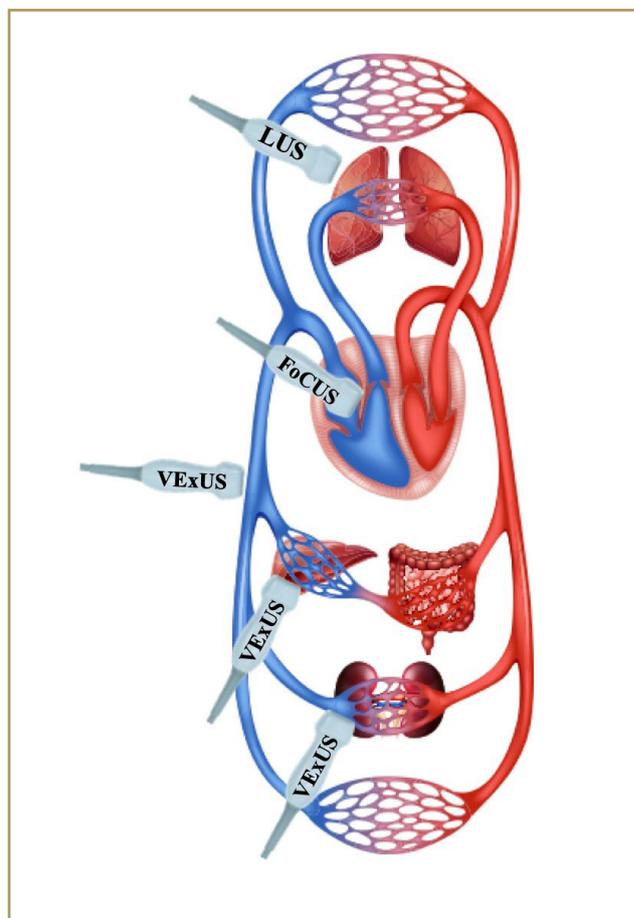
Posteriormente, se realiza la exploración venosa mediante la valoración ecográfica de la vena cava inferior y, posteriormente, la graduación de la severidad usando el dópler pulsado para explorar el flujo venoso de diferentes vasos hepáticos y renales (Figura 5), finalizando así con la ecocardiografía, visualizando de forma cualitativa la presencia de dilatación y/o la disfunción del ventrículo derecho, la disfunción del VI, el derrame pericárdico y los patrones de llenado del VI (Figura 5)<sup>30</sup>. Por lo tanto, la exploración ecográfica tiene como objetivo complementar los hallazgos de la exploración física, para mejorar la sensibilidad diagnóstica.

Finalmente se incluye también el uso de biomarcadores de congestión tisular, como el antígeno carbohidrato 125, y de congestión vascular, como los péptidos natriuréticos.

El antígeno carbohidrato 125 se sintetiza por células epiteliales serosas y, al parecer, participa en la activación de células mesoteliales en respuesta al aumento de la presión hidrostática. Su elevación está relacionada fundamentalmente con la IC derecha. También se asocia con parámetros de congestión tisular, y los niveles elevados se relacionan con pobres desenlaces<sup>31</sup>.

Por otro lado, los péptidos natriuréticos, como la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B, se elevan con el aumento de las presiones de lle-

Figura 5. Uso de la ecografía en el punto de atención (*point-of-care ultrasonography*) para valoración de la congestión.



FoCUS: ecografía cardíaca focalizada (ecocardiografía) (*focused cardiac ultrasound*); LUS: ecografía pulmonar (congestión tisular) (*lung ultrasound*); VExUS: sistema de clasificación de la congestión venosa por ultrasonido (*venous excess ultrasound grading system*).



nado del VI, y niveles elevados permiten establecer el diagnóstico de IC aguda, correlacionándose de forma importante con desenlaces clínicos. Su elevación está relacionada fundamentalmente con la IC izquierda. Sin embargo, existen algunas situaciones en las que se pueden observar niveles elevados del biomarcador, como la enfermedad renal, la edad avanzada y el ictus, entre otros<sup>32</sup>.

Aunque la creatinina es fundamental para diagnosticar la LRA, la elevación de la creatinina durante la terapia diurética no siempre se asocia a un mal desenlace renal, ya que responde a alteraciones funcionales glomerulares y no siempre se asocia a lesiones estructurales<sup>33</sup>. Por esta razón, se debe guiar la terapia diurética en base a la correcta descongestión, y no a las fluctuaciones de la creatinina, situación conocida como *permissive AKI* o *pseudoworst renal function*<sup>34</sup>.

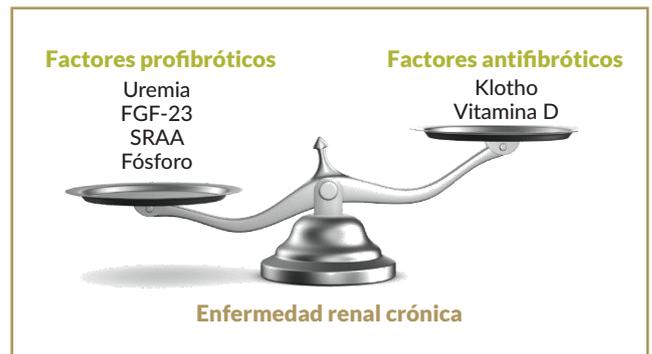
## El *cross-talk* corazón-riñón-hueso

Está claro el papel de la enfermedad mineral ósea como factor de riesgo cardiovascular, especialmente relacionado con la calcificación vascular<sup>35</sup>. Actualmente emerge el papel de la enfermedad mineral ósea como factor precipitante del remodelado miocárdico en pacientes con ERC (SCR tipo 4)<sup>36</sup>. La alteración estructural cardíaca más frecuente con pacientes con ERC es la HVI, y el hallazgo histológico más relevante en este grupo de pacientes es la fibrosis miocárdica<sup>37</sup>.

En 1990, Mall *et al.* demostraron la presencia de fibrosis miocárdica en pacientes con ERC, la cual era más severa cuando había un mayor deterioro de la función renal, disminuyendo la severidad en pacientes con trasplante renal<sup>38</sup>.

En los pacientes con IC que en la histología tenían fibrosis miocárdica, se observó que la cantidad de colágeno depositado era mayor a medida que aumentaba el grado de ERC<sup>39</sup>. El depósito de colágeno se inicia con un estímulo que puede estar relacionado con daño miocárdico que, unido al deterioro de la función de órganos como el riñón, induce a la formación de un tejido fibroso inicialmente por los fibroblastos que, posteriormente, proliferan y se diferencian a un fenotipo secretor llamado miofibroblastos. La activa-

Figura 6. Factores que participan en la síntesis y degradación del colágeno.



FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

ción de los fibroblastos y miofibroblastos producen un secretoma profibrótico que estimula la síntesis de colágeno predominantemente tipo I y III, resultando en un depósito excesivo de fibras de colágeno en el intersticio miocárdico<sup>40</sup>. En la ERC, diferentes factores actúan en la síntesis y en la degradación de las fibras de colágeno (Figura 6), promoviendo o inhibiendo el depósito en el intersticio<sup>41</sup>.

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) es una proteína de 32KD derivada del hueso y relacionada clásicamente con la regulación del metabolismo del fósforo en las células tubulares proximales y las glándulas paratiroides, regulado por la vía FGF-receptor 1/ $\alpha$ -Klotho correceptor. En el riñón, el FGF-23 induce la secreción de fósforo, disminuye la síntesis de calcitriol y aumenta su degradación<sup>42</sup>, pero además existe evidencia de la relación con el SRAA. Por un lado, el SRAA reduce la expresión renal de  $\alpha$ -Klotho, y por otro, el FGF-23 suprime la enzima convertidora de angiotensina 2<sup>43</sup>. Esta interacción entre el FGF-23 y el SRAA explica la asociación con HVI y un aumento de la incidencia de HVI en pacientes con ERC<sup>44</sup>.

Existe una relación entre el FGF-23 y el riesgo de IC en pacientes con ERC. Akhabue *et al.* demostró que los niveles elevados de FGF-23 se asociaba a un aumento del riesgo de presentar IC. Esta asociación no se observó en otros parámetros del metabolismo calcio-fósforo, la actividad circulante del SRAA o el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2<sup>45</sup>. Grabner *et al.* proponen que existe



un efecto directo del FGF-23 en los cardiomiocitos, induciendo el remodelado miocárdico, y Andrukhova et al. demostraron que el FGF-23 induce la retención de sodio, con la consecuente sobrecarga de volumen, hipertensión arterial e HVI (Figura 7)<sup>46,47</sup>.

Al parecer, tratar el hiperparatiroidismo secundario (HPTs) con calcimiméticos reduce los niveles de FGF-23. El estudio EVOLVE (*Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis*), aunque no demostró una reducción del desenlace primario, en un análisis secundario, se reveló que la terapia disminuyó de forma efectiva los niveles de FGF-23<sup>48</sup>. Otro estudio reciente, demostró que, en 62 pacientes en hemodiálisis con HPTs, 12 meses de tratamiento con etelcalcetida se asociaron a una disminución de los niveles de FGF-23 y previno la progresión de la HVI comparado con el uso de alfacalcidol<sup>49</sup>.

Diferentes estudios en animales y humanos apoyan la hipótesis de una interacción funcional entre la aldosterona y la hormona paratiroidea (PTH). Se ha encontrado HPTs en pacientes con hiperaldosteronismo primario y los niveles alterados de calcio (Ca) y PTH se normalizan con cirugía o espironolactona. A la inversa, existe un aumento de los niveles de aldosterona plasmática en pacientes con HPT primario,

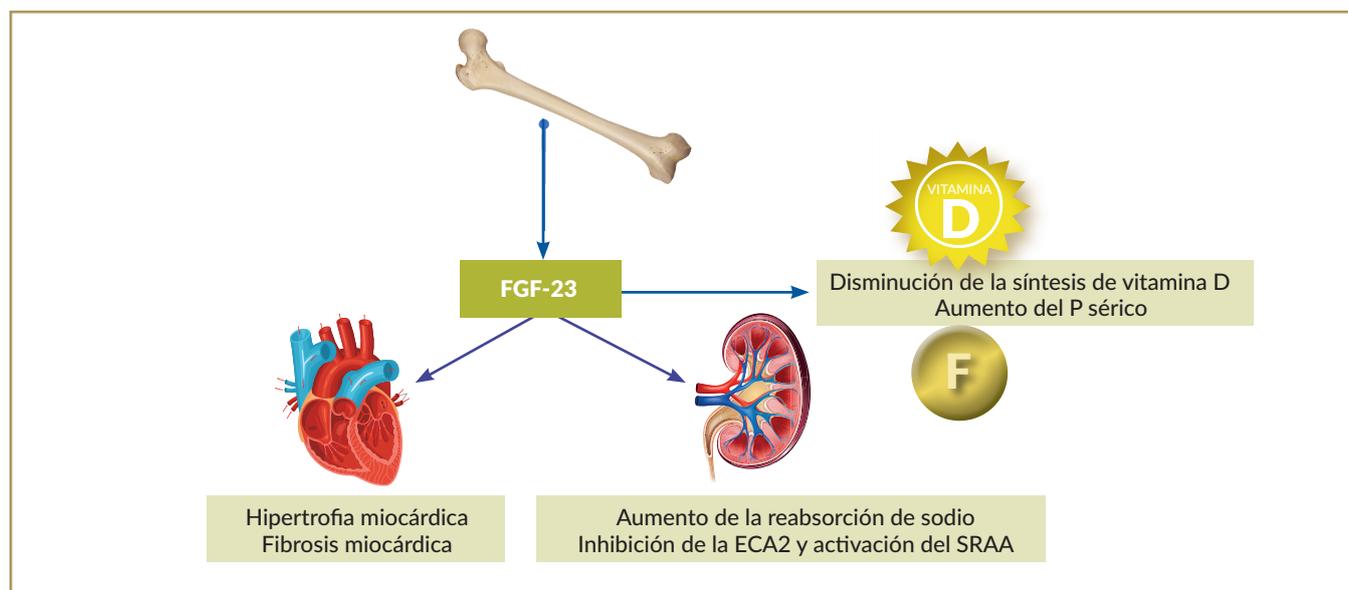
que se resuelven tras una cirugía paratiroidea. Esto parece deberse a la presencia de receptores para la PTH en las glándulas suprarrenales, así como de receptores para mineralocorticoides en los núcleos de las células paratiroides<sup>50</sup>.

En la IC, se produce la activación del SRAA, que produce un aumento de la secreción de aldosterona y retención de agua y sal. La inapropiada elevación de aldosterona para el nivel de sal aumenta las pérdidas urinarias e intestinales de Ca, que lleva a hipocalcemia e hipomagnesemia, estimulando la secreción de PTH. Se produce así un hiperparatiroidismo secundario que se convierte en un mediador crucial en el remodelado cardíaco<sup>51</sup>.

No está claro por qué se produce el aumento de eliminación de Ca y magnesio (Mg), pero un posible mecanismo sería que la expansión de volumen extravascular produciría una menor reabsorción proximal tubular y, por tanto, mayor aporte distal de sodio, Ca y Mg. Allí, el mineralocorticoide produciría un aumento de la reabsorción tubular distal de sodio, pero sin retardar la excreción de Ca y Mg<sup>52</sup>.

El HPT secundario aparece como respuesta para restaurar el equilibrio a través de la reabsorción ósea y el aumento de absorción de Ca y Mg en el intestino y el riñón mediados por la 1,25-dihidroxitamina D.

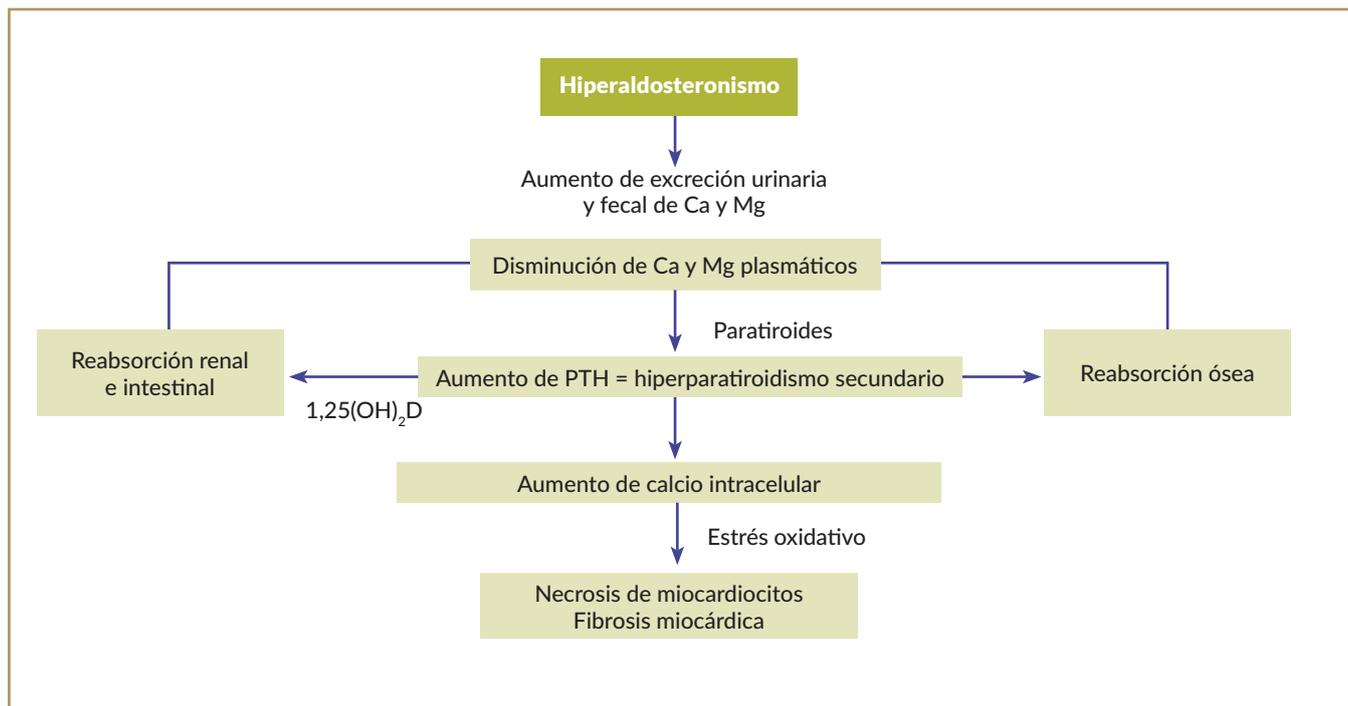
Figura 7. Interacción entre corazón-riñón-hueso.



ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; P: fósforo; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.



**Figura 8.** El hiperaldosteronismo secundario de la insuficiencia cardiaca congestiva puede llevar a un hiperparatiroidismo secundario causante de necrosis miocárdica.



1,25(OH)<sub>2</sub>D: 1,25-dihidroxitamina D; Ca: calcio; Mg: magnesio; PTH: hormona paratiroidea. Adaptada de la referencia<sup>51</sup>.

Sin embargo, el aumento de niveles de PTH, a su vez, lleva a una sobrecarga intracelular de Ca en diferentes células. En los miocardiocitos, esto incluye un aumento de la concentración de Ca libre citosólico y Ca mitocondrial. Las mitocondrias sobrecargadas de Ca producen sustancias reactivas del oxígeno que, junto con el aumento del estrés oxidativo, producen la apertura patológica de poros mitocondriales y su destrucción. La necrosis miocárdica se sigue de la fuga o escape de troponinas con fibrosis y cicatrices miocárdicas (Figura 8)<sup>51,53</sup>.

En una situación de hiperaldosteronismo, la producción aumentada de aldosterona tendrá efectos sobre el corazón en forma de fibrosis, hipertrofia y remodelado<sup>54</sup>, y efectos sobre el riñón, produciendo mayor retención de sodio y agua y disminución de las pérdidas de Ca. Esto puede terminar en producción de hipercalcemia, que estimula receptores sensibles

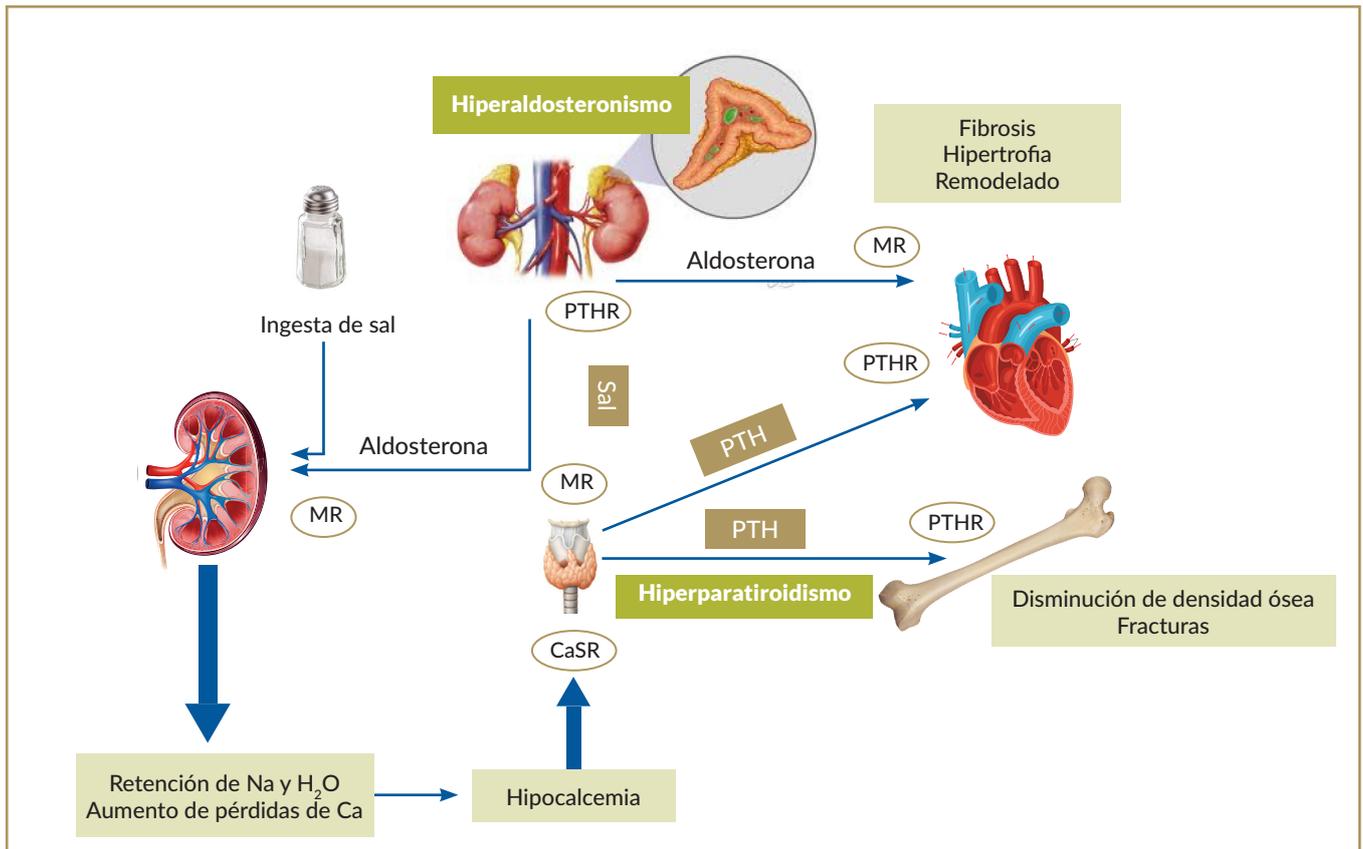
al Ca de las glándulas paratiroides, aumentando la PTH con efectos negativos en el corazón y en los huesos. A su vez, la aldosterona puede estimular directamente a los receptores de la PTH y esta puede estimular directamente los receptores mineralocorticoides (Figura 9)<sup>50</sup>.

En pacientes hospitalizados con IC descompensada, se encuentran niveles anormalmente elevados de PTH que sirven como predictor independiente de IC crónica y de la necesidad de hospitalización. Más aún, son un factor de riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares.

Aunque la función renal ciertamente puede influir y contribuir a los niveles altos de PTH, algunos estudios clínicos han encontrado que el factor pronóstico de la PTH es independiente del FG<sup>55,56</sup>.



Figura 9. Interacciones entre aldosterona y PTH.



Ca: calcio; CaSR: receptor sensible a calcio; H<sub>2</sub>O: agua; MR: receptor mineralocorticoide; Na: sodio; PTH: hormona paratiroidea; PTHR: receptor de la PTH.

Adaptada de la referencia<sup>50</sup>.



## Puntos clave

- La enfermedad cardiovascular es común en pacientes en enfermedad renal aguda y crónica.
- Los pacientes con ERC, en muchos casos, tienen enfermedad cardiovascular.
- En pacientes con ERC, es frecuente el remodelado y la disfunción principalmente del VI.
- La congestión es un signo cardinal, tanto en la enfermedad cardiovascular como renal.
- Ante la pobre sensibilidad de la exploración física para evaluar correctamente la congestión, se plantea el uso de la ecografía y biomarcadores que aumenten la capacidad de diagnosticarla correctamente.
- La nefropatía congestiva emerge como la principal causa de LRA en pacientes congestivos.
- La congestión y, en especial, la persistencia de congestión al alta, se asocian a mayores tasas de reingresos y una mortalidad más elevada.
- La fibrosis cardíaca y renal son comunes en pacientes con enfermedad cardiovascular y renal.
- Existen diferentes mecanismos en la ERC que favorecen la fibrosis miocárdica.
- Niveles elevados de FGF-23 se asocian a remodelado del VI.
- Existe una relación entre niveles elevados de PTH e hiperaldosteronismo.
- La interacción cardionefrológica precisa un abordaje multidisciplinar.



## Bibliografía

1. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Med Chir Rev*. 1836 Jul 1;25(49):23-35. PMID: 29918407; PMCID: PMC5093576.
2. Zununi Vahed S, Ardalan M, Ronco C. Rein cardiaque: Historical Notes on Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2019;9(6):337-40.
3. Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease. [Internet]. En: National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI, NIH). 20 Ago 2004. [Citado 11 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heart-failure-and-cardiovascular-disease>
4. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39.
5. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B; POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006;27(10):1216-22.
6. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TDJ, Cleland JGF, et al. Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail*. 2007;13(8):599-608.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
8. Costanzo MR. Verdict In. Congestion Guilty! *JACC Heart Fail*. 2015;3(10):762-4.
9. Goldberg RJ, Spencer FA, Szklo-Coxe M, Tisminetzky M, Yarzebski J, Lessard D, et al. Symptom Presentation in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *Clin Cardiol*. 2010;33(6):E73-80.
10. Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, Brisco MA, Ahmad T, Ter Maaten JM, et al. Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2199-208.
11. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):584-603.
12. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):382-90.
13. Damman K, Navis G, Smilde TDJ, Voors AA, Van der Bij W, Van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(9):872-8.
14. Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B, Briguori C, Kellum JA, McCullough PA, et al. Cardiorenal Syndrome Type 3: Pathophysiologic and Epidemiologic Considerations. *Contrib Nephrol*. 2013;182:137-57.
15. Romero-González G, Ravassa S, González O, Lorenzo I, Rojas MA, García-Trigo I, et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrología*. 2020;40(3):223-36.
16. Zannad F, Rossignol P. Cardiovascular Outcome Trials in Patients With Advanced Kidney Disease: Time for Action. *Circulation*. 2017;135(19):1769-71.
17. Mehta RL, Rabb H, Shaw AD, Singbartl K, Ronco C, McCullough PA, et al. Cardiorenal Syndrome Type 5: Clinical Presentation, Pathophysiology and Management Strategies from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:174-94.
18. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation*. 2018;138(9):929-44.
19. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84.
20. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16.
21. Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(8):e002922.
22. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension*. 2020;76(4):1045-54.
23. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(2):107-15.
24. Rosenkranz S, Howard LS, Gombert-Maitland M, Hoepfer MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(8):678-93.
25. Husain-Syed F, Gröne HJ, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):183-203.
26. Stevenson LW, Perloff JK. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA*. 1989;261(6):884-8.
27. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(7):543-51.



28. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, *et al.* Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(10):641-55.
29. De la Espriella R, Santas E, Zegri Reiriz I, Górriz JL, Cobo Marcos M, Núñez J. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica. *Nefrología.* 2021;S0211-6995(21)00114-4. [Online antes de impresión].
30. Koratala A, Kazory A. Point of Care Ultrasonography for Objective Assessment of Heart Failure: Integration of Cardiac, Vascular, and Extravascular Determinants of Volume Status. *Cardiorenal Med.* 2021;11(1):5-17.
31. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, *et al.* Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail.* 2020;8(5):386-97.
32. Mallick A, Januzzi JL. Biomarkers in Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(6):514-25.
33. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, *et al.* Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation.* 2018;137(19):2016-28.
34. Parikh CR, Coca SG. "Permissive AKI" with treatment of heart failure. *Kidney Int.* 2019;96(5):1066-8.
35. Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int.* 2009;76113:S3-8.
36. Covic A, Vervloet M, Massy ZA, Torres PU, Goldsmith D, Brandenburg V, *et al.* Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):319-31.
37. López B, González A, Hermida N, Laviades C, Díez J. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(Supl. 111):S19-23.
38. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse Intermyocardiocytic Fibrosis in Uraemic Patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(1):39-44.
39. Díez J, Laviades C. La cardiopatía hipertensiva en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2008;28(2):135-42.
40. Romero-González G, González A, López B, Ravassa S, Díez J. Heart failure in chronic kidney disease: the emerging role of myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;gfaa284. [Online antes de impresión].
41. Hulshoff MS, Rath SK, Xu X, Zeisberg M, Zeisberg EM. Causal Connections From Chronic Kidney Disease to Cardiac Fibrosis. *Semin Nephrol.* 2018;38(6):629-36.
42. Martin A, David V, Darryl Quarles L. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012;92(1):131-55.
43. De Borst MH, Vervloet MG, Ter Wee PM, Navis G. Cross Talk Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Vitamin D-FGF-23-klotho in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1603-9.
44. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, *et al.* FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408.
45. Akhbabue E, Vu THT, Vaidya A, Michos ED, De Boer IH, Kestenbaum B, *et al.* Fibroblast Growth Factor-23, Heart Failure Risk, and Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Blockade in Hypertension: The MESA Study. *Am J Hypertens.* 2019;32(1):18-25.
46. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, *et al.* Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab.* 2015;22(6):1020-32.
47. Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, Ix JH, Shlipak MG, Newman AB, *et al.* Fibroblast Growth Factor 23 and Blood Pressure in Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Hypertension.* 2020;76(1):236-43.
48. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, *et al.* Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: The evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial. *Circulation.* 2015;132(1):27-39.
49. Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, Lorenz M, Prikoszovich T, Marculescu R, *et al.* Randomized Trial of Etelcalcetide for Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis. *Circ Res.* 2021;128(11):1616-25.
50. Catena C, Colussi GL, Brosolo G, Bertin N, Novello M, Palomba A, *et al.* Salt, Aldosterone, and Parathyroid Hormone: What Is the Relevance for Organ Damage? *Int J Endocrinol.* 2017;2017:4397028.
51. Kamalov G, Bhattacharya SK, Weber KT. Congestive heart failure: where homeostasis begets dyshomeostasis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;56(3):320-8.
52. Morsy MS, Dishmon DA, Garg N, Weber KT. Secondary Hyperparathyroidism in Heart Failure. *Am J Med Sci.* 2017;354(4):335-8.
53. Reznik EV, Nikitin IG. Mineral and bone disorders in chronic heart failure. *Kardiologija.* 2018;(S2):42-62.
54. Rutledge MR, Farah V, Adeboye AA, Seawell MR, Bhattacharya SK, Weber KT. Parathyroid hormone, a crucial mediator of pathologic cardiac remodeling in aldosteronism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(2):161-70.
55. Loncar G, Bozic B, Cvetinovic N, Dungen HD, Lainscak M, Von Haehling S, *et al.* Secondary hyperparathyroidism prevalence and prognostic role in elderly males with heart failure. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(3):297-304.
56. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, *et al.* Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J.* 2011;162:331-9.e2.



**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)  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) 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 D<sub>3</sub> 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)  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) 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 <sup>2</sup> )	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  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) 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 (m<sup>2</sup>)

BSA (m <sup>2</sup> )	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 m<sup>2</sup>. No hay datos disponibles. Los pacientes pediátricos con una BSA (m<sup>2</sup>)  $< 1,2$  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 D<sub>3</sub> 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 <sup>1</sup> , hemorragia gastrointestinal <sup>1</sup> , ulceración intestinal <sup>1</sup> , necrosis gastrointestinal <sup>1</sup> , colitis <sup>1</sup> , masa intestinal <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción
Exploraciones complementarias					Depósitos cristalinos en el intestino <sup>1</sup>

\*experiencia post-comercialización <sup>1</sup>Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

**Población pediátrica** En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <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. Paasheuwelweg 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 D<sub>3</sub> 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 m<sup>2</sup>. No hay datos disponibles. Se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños mayores de 6 años y un BSA > 0,75 m<sup>2</sup>. 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 D<sub>3</sub> 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 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 de mofetilo y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su retirada. *Levotiroxina* En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta 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 <sup>1</sup> , hemorragia gastrointestinal <sup>1</sup> , ulceración intestinal <sup>1</sup> , necrosis gastrointestinal <sup>1</sup> , colitis <sup>1</sup> , masa intestinal <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción
Exploraciones complementarias					Depósitos cristalinos en el intestino <sup>1</sup>

\*experiencia post-comercialización <sup>1</sup>Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias.

**Población pediátrica** En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <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)  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) 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 D<sub>3</sub> 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)  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) 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 <sup>2</sup> )	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 hidrocloreto 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  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) 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 (m<sup>2</sup>)

BSA (m <sup>2</sup> )	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 m<sup>2</sup>. No hay datos disponibles. Los pacientes pediátricos con una BSA (m<sup>2</sup>)  $< 1,2$  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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 D<sub>3</sub> 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 <sup>1</sup> , hemorragia gastrointestinal <sup>1</sup> , ulceración intestinal <sup>1</sup> , necrosis gastrointestinal <sup>1</sup> , colitis <sup>1</sup> , masa intestinal <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción
Exploraciones complementarias					Depósitos cristalinos en el intestino <sup>1</sup>

\*experiencia post-comercialización <sup>1</sup>Ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

**Población pediátrica** En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <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

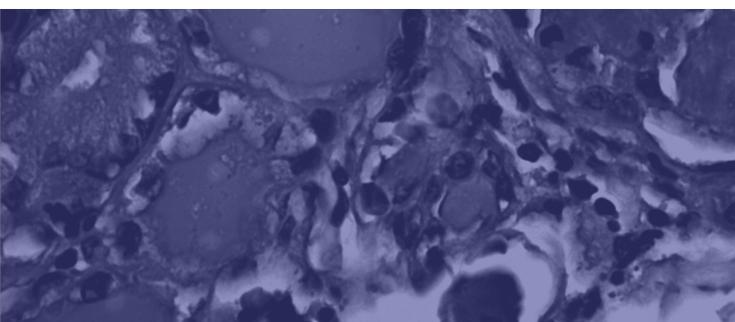
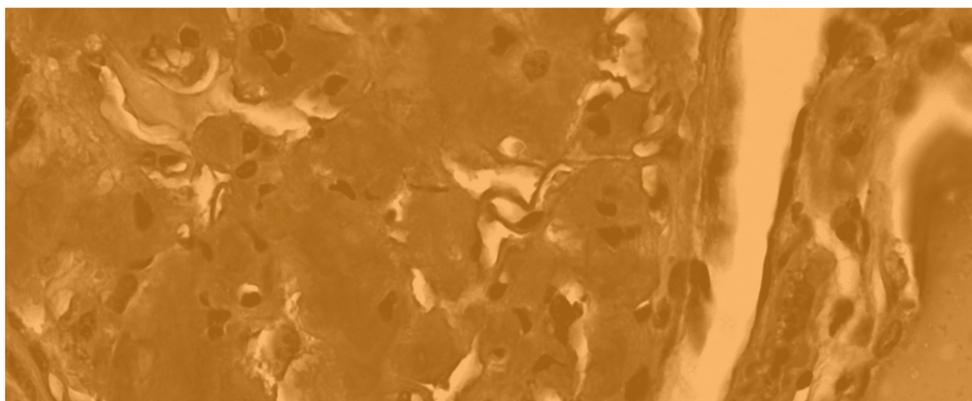
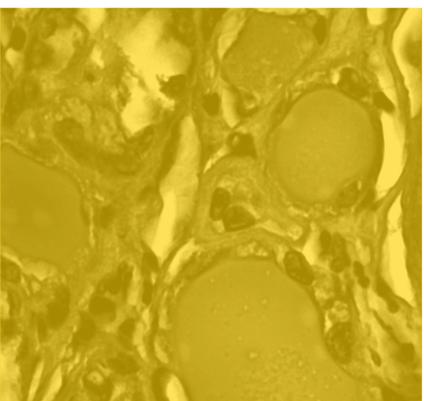
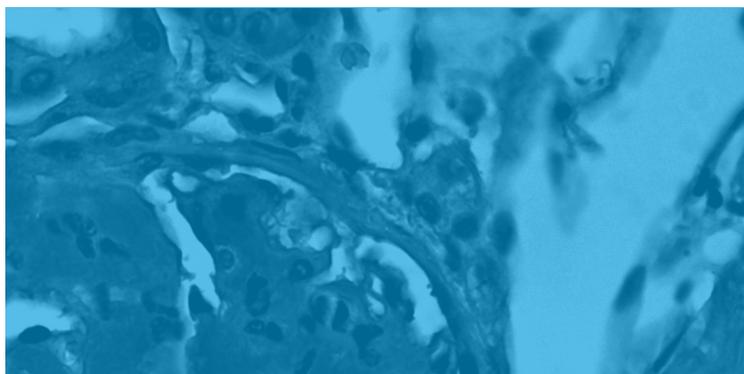
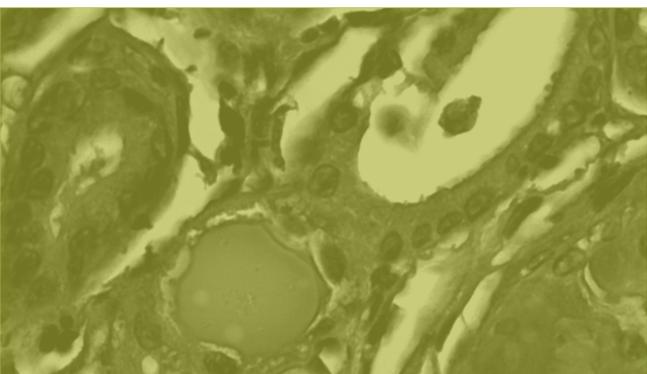
esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-19264-09-1

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-2200472 V1 Marzo 2022