



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 006-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2015**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE PARICALCITOL EN COMPARACIÓN A  
OTROS MEDICAMENTOS EN EL TRATAMIENTO DEL  
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD RENAL ESTADÍO 5 EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON  
HEMODIÁLISIS O DIÁLISIS PERITONEAL Y RESITENTES A CALCITRIOL**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Noviembre, 2015*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN



## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Percy Vidal Orbegoso – Médico Nefrólogo del Centro Nacional de Salud Renal -ESSALUD.
4. Yuani Miriam Roman Morillo – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Katty Chong Chinchay - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.



## **CONFLICTO DE INTERÉS.**

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud-EsSalud



## CONTENIDO

I.	RESUMEN .....	4
II.	INTRODUCCIÓN .....	6
	A. ANTECEDENTES .....	6
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PARICALCITOL.....	9
III.	METODOLOGÍA.....	10
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	10
IV.	RESULTADOS .....	11
	A. GUÍAS CLÍNICAS.....	12
	B. ENSAYOS CLÍNICOS .....	14
	C. ENSAYOS CLÍNICOS REGISTRADOS .....	20
V.	DISCUSIÓN.....	21
VI.	CONCLUSIONES.....	25
VII.	RECOMENDACIONES.....	27
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	28
IX.	ANEXOS.....	29
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso .....	29
	ANEXO N° 2: Tablas de evidencia .....	30





## I. RESUMEN

- La evidencia respecto a la eficacia y seguridad de paricalcitol en el tratamiento del HPTs en pacientes en tratamiento sustitutivo renal y que son resistentes al tratamiento con calcitriol es aún limitada. Así, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se ha encontrado evidencia que muestre que el paricalcitol ofrezca beneficios para los pacientes en hemodiálisis y resistentes al tratamiento con calcitriol en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente establecidos en la pregunta PICO, como la mortalidad, la calidad de vida, hospitalizaciones, eventos cardiovasculares y fracturas. Sin embargo, se ha identificado evidencia, aunque proveniente de escasos estudios y de baja calidad, que muestra que paricalcitol puede tener un efecto en reducir los niveles séricos de PTH en este tipo de pacientes.
- Los pacientes que, a pesar de recibir calcitriol a dosis máximas tolerables y por un tiempo determinado, no han logrado controlar los niveles bioquímicos de PTH dentro de rangos recomendados, están en riesgo de persistencia de un recambio óseo anormal asociado a la enfermedad de osteodistrofia renal, por lo que requieren ser manejados con otras opciones terapéuticas disponibles. Estas alternativas incluyen análogos sintéticos de vitamina D (como el paricalcitol) o calcimiméticos (como el cinacalcet). En el Perú, además del calcitriol, el otro análogo sintético de vitamina D disponible en el mercado es el paricalcitol. Por otro lado, el cinacalcet no tiene registro sanitario y no está disponible en el Perú.
- Así, pesar que la evidencia es escasa y de baja calidad, paricalcitol constituiría una opción terapéutica en los pacientes con HPT secundario a ERC en estadio final y resistente a calcitriol. Los pacientes deben controlar los niveles de PTH en concordancia con las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales haciendo uso de las alternativas terapéuticas. En el Perú, no están disponibles los calcimiméticos como el cinacalcet. Además, paricalcitol mostró eficacia semejante con calcitriol y superior comparado con cinacalcet en controlar los niveles de PTH en pacientes con ERC en estadio 5. Por lo tanto, para el manejo de los pacientes con HPTs con ECR de estadio 5 y resistentes a calcitriol en el Perú, la única alternativa terapéutica disponible es el paricalcitol.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso de paricalcitol endovenoso y oral para el tratamiento del HPTs en pacientes en hemodiálisis o en diálisis peritoneal y resistentes al tratamiento con calcitriol según lo establecido en el Anexo 1.



- Dado que la evidencia que respalda este uso de paricalcitol es aún limitada, se establece que el efecto de paricalcitol se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido paricalcitol por el lapso de un año para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces incluyendo los intermedios como los clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.





## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento paricalcitol endovenoso (e.v) y oral, respecto a su uso en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis o diálisis peritoneal, y resistentes al tratamiento con calcitriol. Se realiza esta evaluación a solicitud de los médicos especialistas de distintas redes. Las preguntas PICO fueron enviadas por el Dr. Erman Sánchez Sánchez del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, Red Asistencial Arequipa, la Dra. Carla Postigo Oviedo del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, Red Asistencial Sabogal y el Dr. Edwin Castillo Velarde del Hospital Nacional Guillermo Almenara, Red Asistencial Almenara, quienes siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de paricalcitol según las siguientes preguntas PICO:

#### Pregunta PICO 1

<b>P</b>	Paciente adulto con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio V, resistente al tratamiento con calcitriol. Paciente refractario a la alternativa medica disponible que se asocia a mayor balance positivo de calcio y que no ha mostrado reducción de los valores de PTH.
<b>I</b>	Paricalcitol 2 mcg /ml 1 capsula diaria vía oral, por 6 meses.
<b>C</b>	Calcitriol 0.25ug/ml 1 capsula diaria vía oral
<b>O</b>	Con el medicamentos solicitado se quiere evitar complicaciones como hiperfosfatemia o elevación de la paratohormona

#### Pregunta PICO 2

<b>P</b>	Paciente adulto con enfermedad renal crónica estadio 5, en diálisis regular quien presenta: a) hiper-paratiroidismo secundario, refractario a calcitriol; y b) hipercalcemia secundaria a calcitriol.
<b>I</b>	Paricalcitol 2 mcg (2 capsulas por vía oral)
<b>C</b>	Sin comparador
<b>O</b>	Control de hiperparatiroidismo (paratohormona entre 150-400 pg/dl) con menos efecto calcémico.



Pregunta PICO 3

<b>P</b>	Pacientes con enfermedad renal crónica de último estadio en hemodiálisis e hiperparatiroidismo secundario con fracaso a calcitriol a pesar de incremento de dosis; con techo máximo de 9 mg por diálisis, por lapso de seis meses a dosis continuas y tendencia a elevación del calcio-fosforo con uso de quelantes no cálcicos.
<b>I</b>	Paricalcitol 5 mcg (ampolla); uso EV Dosis 9.4 mcg/diálisis por 13 sesiones de diálisis mensuales Dos ampollas por diálisis, veintiséis (26) ampollas /mes
<b>C</b>	Calcitriol 1 mg (ampollas); uso EV
<b>O</b>	Control de hiperparatiroidismo secundario, con menor elevación del calcio y fosforo en pacientes tratados con paricalcitol

Se llevó a cabo una reunión conjunta con la Dra. Carla Postigo Oviedo y el equipo técnico del IETSI para establecer los desenlaces clínicos a ser tomados en cuenta en la presente evaluación de tecnología sanitaria. Posteriormente, y con el fin de responder a todas las preguntas PICO enviadas que incluyeron además poblaciones de pacientes en diálisis peritoneal y el uso de la vía oral de paricalcitol, en reunión con el Dr. Percy Vidal Orbegoso y el equipo técnico del IETSI, se incluyeron dentro de la pregunta PICO la población de pacientes en diálisis peritoneal y la vía oral de paricalcitol, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes con enfermedad renal crónica de último estadio en tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis o diálisis peritoneal, con hiperparatiroidismo secundario y resistente* al tratamiento con calcitriol
<b>I</b>	Paricalcitol 5 mcg/mL e.v ( dosis por sesión de hemodiálisis 9.4 mcg) y 2 mcg vía oral
<b>C</b>	Regímenes sin paricalcitol
<b>O</b>	<b>Primarios:</b> Mortalidad Eventos cardiacos Fracturas Dolor óseo Calcifilaxis Paratiroidectomía  <b>Secundarios:</b> Calcificación vascular Hipercalcemia



Hiperfosfatemia Paratohormona Fosfatasa alcalina ósea.
--

\***Resistencia al tratamiento con calcitriol:** no existe consenso de la definición pero en estudios se refiere a la condición en la que el paciente no logra disminuir los niveles de PTH < 300 pg/dl a pesar del uso de dosis progresivamente altas de calcitriol (hasta un máximo de 9mcg/semana) por más de 6 meses.

## B. ASPECTOS GENERALES

El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTs) en la enfermedad renal crónica se basa en el entendimiento de la patogénesis y la clínica de esta condición, y del reconocimiento que la homeostasis anormal del calcio y del fósforo puede incrementar la morbimortalidad. La insuficiencia renal se acompaña de una disminución de la absorción del calcio y de la excreción de fosfatos (1). Inicialmente no se observa hiperfosfatemia porque la secreción aumentada de PTH estimula a los riñones a excretar más fosfatos. Cuando el daño renal progresa a un estadio moderado, los riñones ya no pueden seguir eliminando fosfatos en respuesta al incremento de PTH y los fosfatos empiezan a incrementarse. La hiperfosfatemia suprime la hidroxilación de calcidiol inactivo (25-hidroxivitamina D) a calcitriol. Los niveles bajos de calcitriol reducen la absorción intestinal de calcio conduciendo a hipocalcemia. La hipocalcemia, la hiperfosfatemia y los niveles bajos de calcitriol estimulan de manera independiente la síntesis y la secreción de PTH conduciendo a HPT secundario.

Los factores principales responsables de estimular a la glándula paratiroides en pacientes con insuficiencia renal son: la hipocalcemia, los niveles bajos de 1,25-dihidroxivitamina D, y la hiperfosfatemia. Si estas anomalías no son corregidas se desarrolla enfermedad ósea, conocida como osteodistrofia renal. Aunque esta condición es frecuentemente asintomática, puede aparecer debilidad muscular, fracturas, dolor óseo y muscular, y necrosis avascular a largo plazo. Estos síntomas y signos aparecen generalmente cuando el paciente está en diálisis de mantenimiento.

Junto con estas formas de osteodistrofia renal, el HPTs está asociado con desordenes del metabolismo mineral, principalmente la hiperfosfatemia, la hipercalcemia y la concentración elevada del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23). Un número de reportes han encontrado un incremento del riesgo de la mortalidad general y de eventos cardiovasculares en pacientes con desordenes del metabolismo mineral. Esta asociación es particularmente fuerte para elevaciones del FGF-23. Además, aunque no se ha observado en todos los estudios, la disminución de la supervivencia está asociada con tener niveles incrementados de fosfato, calcio y/o paratohormona (PTH), ya que estos desbalances están asociados con el incremento de la aterosclerosis, la calcificación arterial, y un incremento del riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos y muerte (1).



Existen cuatro posibles blancos moleculares para regular la función de la glándula paratiroides: 1) el receptor que censa el calcio de Proteína G (CaSR), 2) el receptor de la vitamina D (VDR), 3) el sensor putativo extracelular de fosfato y 4) el receptor FGF (FGFR)/Complejos klotho. De estos cuatro potenciales blancos, el manejo médico habitual actualmente disponible se restringe al uso de los análogos activos de vitamina D, y calcimiméticos que actúan a nivel de los VRD y CaSr, respectivamente. Estos medicamentos pueden ser combinados en función al grado de disfunción renal y se complementan con el uso de quelantes de fósforo.

Los objetivos del tratamiento incluyen el control del fósforo y de la PTH, evitando la hipercalcemia que pueda resultar de la terapia, ya que la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia tienen potenciales roles en la patogénesis de la calcificación vascular. Los niveles objetivos para la PTH, el calcio y el fósforo fueron elegidos para ayudar a manejar el hiperparatiroidismo secundario y las anomalías del metabolismo mineral en los pacientes en diálisis (2). Aunque estos niveles no están demostrados, se presume que pueden también minimizar el riesgo de calcificación vascular y mortalidad. Para los pacientes en diálisis, se sugieren los siguientes niveles: PTH (prueba de segunda generación) se debe mantener entre 150 y 300 pg/mL, fósforo sérico entre 3.5 y 5.5 mg/dl (1.13 - 1.78 mmol/L) y niveles de calcio total corregido entre 8.4 y 9.5 mg/dl (2.10 - 2.37 mmol/L).

A pesar de estos valores propuestos, el nivel óptimo de PTH en la enfermedad renal avanzada es desconocido. Debido a que los valores se correlacionan con la histología del hueso, la mayoría de estudios clínicos usan la PTH para indicar el estado del recambio óseo, particularmente porque no es común o fácil realizar una biopsia de hueso. Aunque no está claramente probado, se asume que el evitar valores muy altos o muy bajos de los niveles de PTH previene el desarrollo de osteítis fibrosa quística o desorden óseo adinámico, respectivamente. Esta recomendación se basa en opiniones ya que no se han realizado ensayos clínicos prospectivos que compararan varios regímenes de tratamiento (1).

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PARICALCITOL

La reducción de la conversión renal de la vitamina D a su principal metabolito activo (1,25-hidroxivitamina D) en la insuficiencia renal conduce a una reducción de la activación del receptor de la vitamina D (VDR), lo cual remueve la supresión inhibitoria de la liberación de la hormona paratiroidea (PTH); el incremento sérico de PTH reduce la excreción de calcio e incrementa la resorción del hueso. Paricalcitol es un análogo sintético de la vitamina D el cual se une y activa al VDR en el riñón, en la glándula paratiroidea, en el intestino y en el hueso; reduciendo así los niveles de PTH y mejorando la homeostasis del calcio y fosforo. Por vía endovenosa la dosis es de 0,04 a 0,1 mcg/kg (2,8-7 mcg) administrada en bolo una vez cada dos días durante la diálisis; las dosis pueden ser aumentadas de 2 a 4 mcg cada 2 a 4 semanas. La dosis oral inicial está basada en el nivel de PTH dividido por 80 y administrado 3 veces por semana.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de paricalcitol e.v. y oral para el tratamiento del HPTs en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o en diálisis peritoneal, y con resistencia al tratamiento con calcitriol, en las bases de datos de OVID MEDLINE y TRIPDATABASE. También se hizo una búsqueda adicional en la página de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para poder identificar ensayos en desarrollo o que se hayan realizado y no estén publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y The National Guideline of Clearinghouse

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "Chronic renal disease", "end stage renal disease", "Kidney Failure", ESRD, ESKF, CRD, hemodialysis, "peritoneal dialysis", hiperparathyroidism, paricalcitol.

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron ensayos que hayan incluido a personas con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad crónica renal estadio 5 en tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis o diálisis peritoneal y que desarrollaron resistencia a calcitriol. La intervención a evaluar fue el uso de paricalcitol (vía oral o endovenosa), y la intervención comparativa podía ser cualquier medicamento. También se revisaron los ensayos clínicos que compararon los efectos de paricalcitol con otro medicamento en pacientes en hemodiálisis, para corroborar que el estudio estuviera incluyendo a un subgrupo de pacientes con resistencia a calcitriol, y de esta manera extraer los resultados en este subgrupo de pacientes. Adicionalmente, se revisaron las guías de NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) y K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) para identificar recomendaciones para los pacientes que presentan resistencia a calcitriol.



## IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de paricalcitol como tratamiento de pacientes con HPTs en hemodiálisis y resistentes al tratamiento con calcitriol. Se presenta la evidencia disponible en guías de práctica clínica, ensayos clínicos no aleatorizados y un estudio registrado en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

**Guías Clínicas:** Se revisaron cuatro guías sobre recomendaciones en enfermedad mineral ósea y enfermedad renal crónica: NICE, SIGN, KDIGO y K/DOQI.

**Evaluaciones de tecnología sanitaria:** no se identificó alguna evaluación del medicamento de paricalcitol.

**Revisiones sistemáticas:** no se identificó alguna revisión sistemática que haya respondido a la pregunta PICO de esta evaluación.

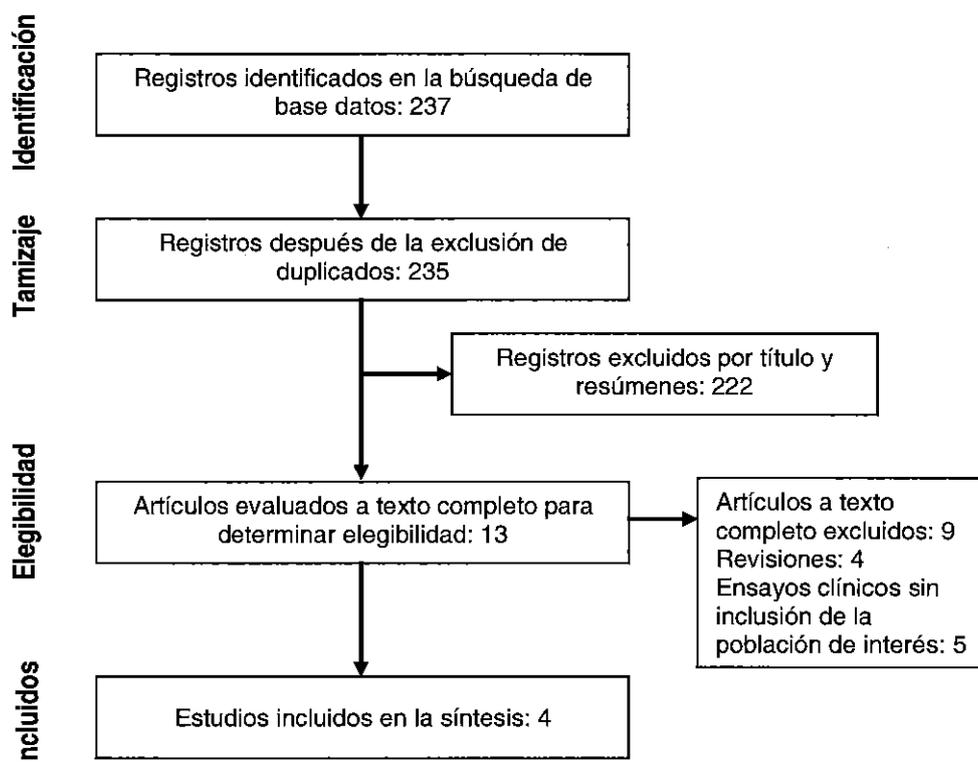
**Ensayos clínicos:** Se incluyeron los resultados de cuatro ensayos clínicos que responden parcialmente a la pregunta PICO de interés. Estos estudios no tuvieron un diseño aleatorizado comparativo y solo incluyeron poblaciones en hemodiálisis usando la vía endovenosa de paricalcitol. No se encontraron estudios en pacientes en diálisis peritoneal o en donde se probara paricalcitol por la vía oral.

**Ensayos Clínicos registrados:** En la búsqueda realizada en la página de ensayos clínicos se identificó un solo estudio.





### Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada en bases de datos para estudios primarios y revisiones sistemáticas



#### A. GUÍAS CLÍNICAS

**GPC de NICE sobre enfermedad renal crónica en adultos: evaluación y tratamiento del 2014 (3).** Esta guía no contiene recomendaciones específicas para la población de pacientes con ERC estadio 5 en diálisis y con resistencia a calcitriol.

Sin embargo, resulta de interés resaltar las recomendaciones generales que hace esta guía en el manejo de trastornos minerales óseos. Así, en referencia al manejo general de los pacientes con enfermedad mineral ósea por enfermedad renal crónica, la guía menciona que aunque el reemplazo de vitamina D en personas con ERC reduce el hiperparatiroidismo, existe poca información que sugiera algún beneficio de estos medicamentos en desenlaces clínicos importantes como la progresión de la ERC medida por medio del cambio en la FGR, la mortalidad general, la mortalidad cardiovascular y los eventos cardiovasculares, fracturas e hipercalcemia. Esto significa que el beneficio de la medicación con análogos de vitamina D, incluyendo al calcitriol y paricalcitol, en el tratamiento de los trastornos minerales óseos aún permanece por ser establecida, por lo que es necesario se realicen futuras investigaciones sobre el tema, especialmente aquellas con diseño aleatorizado y controlado.

**GPC de SIGN sobre el diagnóstico y manejo de la enfermedad renal crónica (4).** Esta guía no tiene recomendaciones para los pacientes con hiperparatiroidismo



secundario a enfermedad renal crónica en hemodiálisis de mantenimiento y resistentes al tratamiento con calcitriol.

Sin embargo, es interesante resaltar que, en relación al tratamiento del hiperparatiroidismo en pacientes con ERC en general, la guía solo responde la pregunta de cuál es la evidencia acerca del tratamiento temprano del hiperparatiroidismo en reducir las complicaciones asociadas con la enfermedad renal ósea (osteomalacia, osteoporosis, fractura dolor óseo, calcificación vascular, y puntuación de la función de la movilidad) en pacientes con ERC y que no están en tratamiento de reemplazo renal. Estas recomendaciones se centran en mantener los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo en determinados rangos (PTH: 150 a 300 pg/mL, Calcio: 8.4 y 9.5 mg/dl y Fosforo: 3.5 y 5.5 mg/dl). Así, en esta guía solo se ha incluido a pacientes con ERC en estadios tempranos y no al final cuando ya están en tratamiento de reemplazo renal, que son la población de interés de esta evaluación.

**La guía de práctica clínica de la “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” 2003 (K/DOQI) (2).** Esta guía se desarrolló para asistir en el manejo óptimo del HPTs y de las anomalías del metabolismo óseo de los pacientes con enfermedad renal crónica. Sin embargo, tampoco contiene recomendaciones para los pacientes de interés de esta evaluación: pacientes en IRC estadio 5 y resistentes al tratamiento con calcitriol.

Cabe mencionar que en relación al manejo general de los pacientes con IRC, la guía recomienda que para lograr un adecuado control del HPTs se debe mantener niveles plasmáticos de PTH entre 150 a 300 pg/mL en los pacientes en diálisis con una tasa de filtración glomerular  $FGR < 15$  mL/min por  $1.73$  m<sup>2</sup> (estadio 5). Adicionalmente, la guía de K/DOQI también recomienda un control más estricto del calcio y del fósforo para disminuir el riesgo de calcificación vascular. Para aquellos con estadio 5 de ERC, esta guía recomienda mantener los siguientes niveles:

El fósforo debe mantenerse entre 3.5 y 5.5 mg/dl (1.13 - 1.78 mmol/L)

El calcio total corregido debe mantenerse entre 8.4 y 9.5 mg/dl (2.10 - 2.37 mmol/L)

El producto de calcio y fosforo debe mantenerse  $< 55$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>

En esta guía se resalta nuevamente que las recomendaciones para el manejo de pacientes con ERC estadio final y en diálisis, se dirigen a mantener en determinados niveles los parámetros bioquímicos bajo la suposición de que ello se correlaciona con un recambio óseo aceptable y un menor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad general.

**La guía de práctica clínica de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009 (5).** Esta guía se desarrolló para proveer recomendaciones para la evaluación y manejo de la ERC y de la enfermedad renal ósea. En concordancia con las guías de K/DOQI, la guía de KDIGO recomienda usar los niveles de PTH para



evaluar y manejar las anomalías del hueso. Esto es debido a que la mayoría de la literatura ha correlacionado la PTH con el diagnóstico y manejo de la enfermedad ósea. Sin embargo, en esta guía tampoco se ha considerado a la población con HPT con enfermedad renal crónica y que desarrollan resistencia a calcitriol, para hacer recomendaciones específicas.

Respecto a los niveles de calcio y fósforo el grupo de trabajo de KDIGO sugiere lo siguiente para los pacientes en diálisis: mantener los niveles de calcio en rango normal, disminuir los niveles de fósforo hacia rango normal. Evaluar los valores de calcio y fósforo separadamente y que estos valores individuales son más importantes que el producto de calcio y fósforo.

## B. ENSAYOS CLÍNICOS

Se encontraron cuatro ensayos clínicos pequeños (cada uno con  $\leq 50$  pacientes), abiertos no aleatorizados y sin grupo control. Estos estudios evaluaron los efectos de paricalcitol e.v en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis y resistentes al uso de calcitriol. No se identificaron estudios que hayan evaluado los efectos de paricalcitol vía oral, o hayan incluido a pacientes en diálisis peritoneal. Se describen a continuación en orden descendente del año de su publicación los estudios de paricalcitol e.v en pacientes en hemodiálisis.

**Tonbul et al, 2012 (6).** Ensayo prospectivo, abierto, no aleatorizado y de un solo brazo que describió los efectos de paricalcitol e.v. en pacientes en hemodiálisis de mantenimiento con HPTs y que eran resistentes o intolerantes al tratamiento con calcitriol. Este estudio se realizó en dos centros privados de hemodiálisis de Turquía y tuvo una duración de 12 meses.

Se reclutaron a 43 pacientes adultos que cumplían la definición de resistencia o de intolerancia descrita en el reporte. Se denominaba resistencia a calcitriol cuando los niveles de PTH permanecían persistentemente altos ( $> 300$  pg/mL) a pesar del uso de dosis altas tolerables de calcitriol (hasta 9mcg/semana), dieta restrictiva de fosfatos y uso de quelantes de fosfatos orales por más de 6 meses. La intolerancia a calcitriol se refería a la discontinuación necesaria del calcitriol e.v por tres meses consecutivos debido a la hipercalcemia y/o hiperfosfatemia a pesar de la reducción de la dosis de calcitriol y el uso de quelantes de fósforo sin calcio. El desenlace primario fue el porcentaje de pacientes que lograba disminuir los niveles de PTH hasta lograr rangos recomendados (150- 300 pg/dl). Los desenlaces secundarios fueron la frecuencia de eventos de hipercalcemia y/o hiperfosfatemia y la frecuencia de interrupciones del tratamiento debido a la reducción de PTH por debajo de lo recomendado por las guías, por hipercalcemia o hiperfosfatemia.

El paricalcitol e.v. se administró después de un periodo de "lavado" ("washout", en inglés) de cuatro semanas de duración. Las dosis de inicio de paricalcitol fueron el triple de las dosis usadas de calcitriol, lo que correspondía a una tasa de conversión



de 1:3. Esta dosis ( $23\pm 7$  mcg/semana) se mantuvo por un mínimo de 4 semanas y posteriormente las dosis se ajustaron en base a los niveles de PTH, calcio y fósforo. Los pacientes continuaron recibiendo quelantes orales de fosfatos. Los niveles de calcio y fósforo fueron medidos mensualmente, mientras que los de PTH se midieron cada tres meses. En caso de hiperfosfatemia (5,5–6 mg/dl) e hipercalcemia (10,2–11 mg/dl) se reducía la dosis de paricalcitol a la mitad. También se cambiaba a quelantes sin calcio, en caso de hipercalcemia. En caso de que el calcio aumentara a más de 11 mg/dl se suspendía el paricalcitol, para ser restituido cuando se normalizaban los parámetros bioquímicos.

Este estudio no incluyó evaluaciones en desenlaces clínicos importantes considerados en la pregunta PICO de esta evaluación. No se reportaron resultados de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como eventos cardíacos, incidencia de fracturas, dolor óseo, calcifilaxis o calcificación vascular. En su reemplazo, este estudio reportó la eficacia de paricalcitol solo en términos de la disminución de los niveles plasmáticos de PTH.

Después de 12 meses de tratamiento, solo el 1% de los pacientes permaneció con valores en el rango recomendado (150-300 pg/mL) durante todo el periodo del estudio. Según cada trimestre evaluado, la proporción de pacientes en rango recomendado aumentó progresivamente. Así, en el sexto mes, el 13% de pacientes estaban en rango recomendado, en el noveno mes el porcentaje aumentó al 30% y en el mes décimo segundo fue del 27%, significando que menos de la tercera parte de los pacientes logró niveles de PTH en rangos recomendados usando paricalcitol, aunque no fue permanente. Según la disminución de la media respecto al basal, se observó una disminución de  $747\pm 497$  al inicio del tratamiento, hasta 307.3 al final del estudio (DM: -439.7), lo cual significó una disminución del 58% del valor inicial.

El 80% (n=32) de los pacientes tuvo que discontinuar el paricalcitol e.v en algún momento por razones clínicas. La media de duración de la interrupción fue de 4 meses (1-8 meses) y el número promedio de veces de discontinuación del tratamiento fue 2 (rango 1-5). Las principales razones para la discontinuación del tratamiento fueron: la hiperfosfatemia en 16 pacientes (40%), la hipercalcemia en seis pacientes (15%), y un nivel de  $PTH < 150$  pg/mL en 10 pacientes (25%). Se detectaron 49 episodios de hipercalcemia, de los cuales 34 correspondieron a niveles de calcio entre 10.2 y 11 mg/dl en 17 pacientes (2 episodios/paciente) y 15 episodios a niveles superiores a 11 mg/dl en 11 pacientes (1.4 episodios/paciente). Por otro lado, se detectaron 124 episodios de hiperfosfatemia, de los cuales 50 correspondieron a niveles de fósforo entre 5.5 y 6 mg/dl en 23 pacientes (2.1 episodios/paciente), y 74 a niveles superiores a 6 mg/dl en 26 pacientes (2.8 episodios/paciente).

En este estudio de pequeño tamaño muestral no se observó beneficio importante con el uso de paricalcitol. El mayor porcentaje de pacientes en rango recomendado de PTH observado fue a los 9 y 12 meses con el 30% de los pacientes aproximadamente, pero no se puede determinar de la información presentada en el artículo publicado por



Tonbul et al., si los pacientes quienes consiguieron niveles adecuados de PTH a los 9 meses fueron los mismos que lo lograron al mes 12. Este beneficio irregular se obtuvo con una alta tasa de discontinuación debido a episodios de hipercalcemia e hiperfosfatemia.

A pesar de que paricalcitol disminuyó los valores de PTH medido como la diferencia de medias inicial y final, este no puede ser considerado como un desenlace de eficacia importante. Muchos pacientes pueden haber disminuido sus valores de PTH pero sin lograr los niveles recomendados, o tener una evolución muy irregular, como es el caso en que se está dentro del rango en un punto temporal específico pero ya no estarlo en la siguiente medición. El desenlace de eficacia importante utilizado en los ensayos clínicos aleatorizados y recomendado en las guías de práctica clínica, es la proporción de pacientes que logran disminuir de manera sostenida los niveles de PTH en el rango de 150 a 300 pg/dl por todo el tiempo que dura el estudio.

Así, este estudio por **Tonbul et al.**, de pequeño tamaño muestral, provee información no concluyente acerca del efecto de paricalcitol en pacientes con HPTs en hemodiálisis y con resistencia a calcitriol. El diseño utilizado no permite atribuir algún cambio observado al uso de calcitriol y no se incluyeron los desenlaces clínicos importantes para el paciente. Los datos presentados solo pueden tomarse como referenciales a ser comprobados en estudios de mayor tamaño y diseño apropiado para evaluar la eficacia y seguridad del paricalcitol para pacientes con HPT secundario a IRC estadio 5 en hemodiálisis que no responden a calcitriol.

**Vulpio et al, 2011 (7).** El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta a paricalcitol de pacientes en hemodiálisis con HPTs y que no lograron disminuir los niveles de PTH a <300 pg/dl usando dosis progresivamente altas de calcitriol por seis meses.

Se incluyeron a 30 pacientes y se usó la tasa de conversión 1:4 para determinar la dosis de paricalcitol. Las dosis se ajustaron en función a los valores del calcio y de PTH de la siguiente manera: 1) si el calcio era <10.5mg/dl y la PTH había disminuido <30% respecto al basal, se incrementaba la dosis de paricalcitol, 2) pero si la PTH había disminuido > 60% respecto al basal, se disminuía la dosis, 3) si la PTH había disminuido entre el 30% y el 60% no se modificaba la dosis. La medicación se suspendía si los niveles de PTH eran <150 pg/ml y si el calcio era >10,5 mg/dl. El promedio de la dosis inicial de paricalcitol usadas fue  $10 \pm 5$  mcg/semana mientras que las dosis a los 6 y 12 meses fueron  $12 \pm 7$  mcg/semana (rango 0–25) y  $10.5 \pm 4$  mcg/s (rango 5–15), respectivamente.

Nuevamente, este estudio de Vulpio et al., 2011 no evaluó desenlaces clínicos importantes desde la perspectiva del paciente y considerados en la pregunta PICO de esta evaluación. Así, no se reportó en este estudio el impacto del paricalcitol en la ocurrencia de eventos cardiacos, incidencia de fracturas, dolor óseo, calcifilaxis o calcificación vascular. La eficacia de paricalcitol se midió solo por medio de la disminución de los niveles plasmáticos de PTH.



El desenlace de interés presentado en este estudio de Vulpio et al., no fue el ideal. La eficacia de paricalcitol se presentó como la diferencia de las medias inicial y final al cabo de 12 meses de tratamiento. Este estudio encontró que la media del nivel de PTH al final del estudio fue superior a la media inicial (6.52 pg/dl), significando que paricalcitol no logró disminuir los niveles de PTH. También se mostraron los resultados como la proporción de pacientes que lograron estar en el rango recomendado de PTH. Fueron 4 (13.8%), y 8 (27.6%) pacientes que lograron niveles de PTH entre 150 a 300 pg/dl, respectivamente a los 6 y 12 meses de tratamiento con paricalcitol, lo que significa que el uso de paricalcitol solo logró que como máximo cerca del 30% de los pacientes alcanzaran valores recomendados de PTH y solo en un punto temporal y no de manera sostenida.

Igualmente al estudio anterior, los resultados de escaso beneficio de paricalcitol son de calidad baja debido al tamaño muestral y diseño del estudio, además que en la evaluación del beneficio no se han considerado los desenlaces clínicos prioritarios desde la perspectiva del paciente como se ha estipulado en la pregunta PICO que ha guiado la presente evaluación de tecnología sanitaria.

**Capuano et al, 2009 (8).** Ensayo clínico no aleatorizado, sin grupo control y abierto que analizó los resultados de la experiencia de un año con el uso de paricalcitol en pacientes en hemodiálisis con HPTs resistentes al tratamiento con calcitriol de una unidad de diálisis de Italia.

Se incluyeron a 12 pacientes que a pesar de haber recibido calcitriol al menos por un año no consiguieron disminuir los niveles de PTH por debajo de 300 pg/mL. Los pacientes iniciaron paricalcitol sin un periodo de “lavado” después del tratamiento con calcitriol. Durante el tratamiento con paricalcitol, el cual duró 12 meses, los pacientes fueron evaluados en 10 ocasiones (cada 36 días) para la determinación de PTH, calcio y fósforo. La dosis inicial de paricalcitol se calculó de acuerdo a la gravedad del HPTs usando la fórmula: microgramos of paricalcitol por cada sesión de diálisis =  $PTH/80$  (3 veces por semana). La titulación de paricalcitol se basó en los niveles de PTH (rango: 150 a 300 pg/dl), calcio y fósforo.

La eficacia de paricalcitol se midió en términos de la diferencia de las medias de los niveles de PTH al inicio y a los 12 meses cuando culminó el estudio. La media al inicio de  $487 \pm 211.8$  pg/mL disminuyó a  $217 \pm 70.6$  pg/mL al año del tratamiento (diferencia de medias: -270). Ello significó una disminución del nivel de PTH del 50% aproximadamente respecto al basal. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela por sus serias limitaciones metodológicas.

Así, igualmente al estudio anterior, este estudio presenta limitaciones de diseño y conducción. Los resultados de eficacia se presentaron como diferencia de medias y no por la proporción de pacientes que logran estar en rangos recomendados. Este estudio solo incluyó a 12 pacientes con lo cual la distribución de los valores de PTH no fue normal. A pesar de ello, se utilizaron pruebas paramétricas como la prueba de t test y



chi cuadrado. Además, los autores presentaron los valores en gráficos sin información adicional necesaria para la estimación de las desviaciones estándares para una posible agregación de estimados. Por lo tanto, los resultados presentados carecen de validez interna debido a estas limitaciones y deberían ser considerados como información preliminar para ser comprobada en futuros ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

**Llach et al, 2001 (9).** Es un ensayo prospectivo, abierto, no aleatorizado y de un solo brazo que evaluó la eficacia de paricalcitol en disminuir los niveles de PTH hasta el rango de 100 a 200 pg/mL, en pacientes en hemodiálisis y resistentes al tratamiento con calcitriol. También se midió la incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia, así como la dosis adecuada de paricalcitol debido a que el momento en que se realizó este estudio existía escasa experiencia con el uso de paricalcitol en pacientes con HPTs significativo y resistentes al calcitriol e.v.

Se reclutaron 37 pacientes de tres unidades de diálisis de Estados Unidos. La definición de resistencia incluía el uso de dosis crecientes de calcitriol por 6 meses sin conseguir disminuir los niveles de PTH por debajo de 600 pg/mL. Los pacientes suspendieron el tratamiento con calcitriol al ingresar al estudio sin tener un periodo de "lavado". El tratamiento con paricalcitol se inició usando una tasa de conversión de 1:4 (calcitriol/paricalcitol) en los primeros 14 pacientes. Luego se disminuyó la tasa a 1:3 para los siguientes 23 pacientes. La dosis inicial de paricalcitol se mantuvo por un mínimo de 4 semanas. Las dosis subsecuentes se basaron en los niveles de PTH, calcio y fósforo. Si el nivel de calcio era  $>11.5$  mg/dl la dosis de paricalcitol se disminuía en un 30%, pero era suspendido si el calcio era  $>12.0$  mg/dl o si los niveles de fósforo eran  $>7.5$  mg/dl. Paricalcitol era restablecido cuando el calcio era  $\leq 10.5$  mg/dl y el fósforo  $\leq 6.5$  mg/dl. Los niveles de PTH, calcio y de fósforo se midieron mensualmente.

La medida de eficacia de paricalcitol se midió en términos de la disminución de la media al final del estudio respecto al basal. Después de 16 meses de tratamiento, los niveles de PTH disminuyeron desde  $901 \pm 58$  pg/mL a  $165 \pm 24$  pg/mL (diferencia de medias:  $-736$  pg/mL), lo que significó una disminución del 80% del valor inicial de PTH. Se debe hacer notar que la mayor proporción del descenso se observó durante los primeros 6 meses, cuando la media de PTH disminuyó en aproximadamente el 50%, para luego disminuir un 28% más en los 6 meses siguientes, y solo 2% en los últimos 4 meses últimos del estudio.

Respecto a la incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia, siete pacientes (50%) del grupo que inició paricalcitol con una tasa de dosis de 1:4 presentaron hipercalcemia con niveles promedio  $12.0 \pm 0.2$  mg/dl. En el grupo de pacientes que usaron la conversión 1:3 no se observaron episodios de hipercalcemia. De todos los pacientes incluidos en el estudio de Llach et al., seis pacientes (16%) experimentaron hiperfosfatemia con niveles promedio  $7.8 \pm 0.5$  mg/dl. Entre los pacientes con



hiperfosfatemia, tres personas (50%) experimentaron episodios repetidos de hiperfosfatemia por lo que tuvieron que suspender la administración de paricalcitol.

Este estudio presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta para la interpretación de sus resultados. No se midieron los desenlaces clínicos importantes señalados en la pregunta PICO de esta evaluación. Al igual que el resto de estudios, la eficacia de paricalcitol en el estudio de Llach et al., se midió por medio de la disminución de los niveles de PTH. Sin embargo, no se utilizó el desenlace más apropiado para evaluar el efecto de paricalcitol sobre los niveles de PTH y reportado en estudios aleatorizados, el cual es la proporción de pacientes que logra permanecer con niveles de PTH en rangos recomendados (150 -300 pg/dl) durante todo el tiempo que dura el estudio. Este estudio no presentó sus resultados de eficacia usando este desenlace descrito. Al presentar los resultados como una diferencia de medias en diferentes puntos temporales se desconoce cuántos pacientes están en el rango recomendado. Además, puede que el estado de estar en rango normal puede variar en el tiempo por cada paciente, significando que algunos pacientes estén en rango recomendado en un mes determinado, pero no estarlo en los meses posteriores o subsiguientes. Por otro lado, se trató de un estudio con una muestra pequeña de sujetos (n=37) y aunque los pacientes procedían de tres centros de diálisis, se desconoce la representatividad de este pequeño grupo con la población de pacientes que acuden a estos centros y que son resistentes a calcitriol. Los resultados presentados podrían corresponder solo un subgrupo de pacientes. Así, si el beneficio provendría de mantener los niveles de PTH en rangos recomendados, es lógico aceptar que lo ideal es mantener a los pacientes en este rango por el mayor tiempo posible, situación que no se ha observado en el estudio de Llach et al.

Se debe tener precaución cuando se interpreta los resultados de estudios que muestran los efectos mediante un análisis de antes y después. Este cambio en la disminución de los niveles de PTH fue atribuido al tratamiento con paricalcitol. Sin embargo, sin un grupo control es difícil atribuir los cambios observados al uso de paricalcitol. Cualquier cambio observado en los niveles de PTH puede deberse a múltiples condiciones o factores no considerados entre las variables medidas para este estudio, y por lo tanto no controladas para disminuir potenciales sesgos de confusión. Así, en este tipo de diseño no se puede controlar de manera sistemática los tratamientos concomitantes que recibe el paciente aparte del paricalcitol, como una dieta restringida de fosfatos, el uso de quelantes y nivel de adherencia a los tratamientos. Tampoco se controla las características del paciente, como el grado de resistencia, la raza, la presencia de nódulos hiperfuncionantes de la glándula paratiroides y las comorbilidades. Un grupo control aleatoriamente determinado hubiera permitido medir los cambios en los niveles de PTH sin la medicación en evaluación en los pacientes con resistencia a calcitriol. Los resultados en este grupo control hubieran servido para compararlos con aquellos que recibieron la medicación, permitiendo así evaluar los efectos atribuibles únicamente a paricalcitol.



## C. ENSAYOS CLÍNICOS REGISTRADOS

Con el fin de presentar toda la información disponible en estudios que respondan a la pregunta PICO de interés, y que por no estar publicados no sean incluidos, se realizó la búsqueda en la página de registros de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. De esta manera se cumplen dos objetivos importantes: 1) identificar estudios que no hayan sido publicados a la fecha a pesar de tener resultados, con lo que se lograría disminuir el impacto del sesgo de publicación, y 2) verificar que se estén desarrollando estudios relevantes y de mejor calidad metodológica, ante los cuales se debe estar atento de sus resultados, porque podrían cambiar substancialmente nuestras conclusiones.

Se identificó un único ensayo clínico registrado en el 2008 que incluyó a la población de interés para esta evaluación, el cual fue cancelado debido a su lento reclutamiento después de cuatro años en el 2012. El estudio no aleatorizado identificado como NCT00664430 fue auspiciado por Abbot y tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de paricalcitol en sujetos con HPTs moderado o grave, en hemodiálisis y que eran resistentes al tratamiento con calcitriol.

El diseño del ensayo era limitado, por ser abierto y sin grupo de control aleatorizado. Después del tamiz, los participantes empezaban un tratamiento de 8 semanas con calcitriol. Los sujetos cuyos niveles de PTH disminuían no continuaban en el estudio. Aquellos cuyos niveles de PTH no disminuían, empezaban a usar paricalcitol usando una dosis de 0.04 a 0.1 microgramos por kilo (mcg/kg). El paricalcitol sería administrado por vía endovenosa durante la diálisis. La dosis de paricalcitol se titularía cada 2 semanas hasta que la PTH se redujera, o hasta los 4 meses, después de lo cual las dosis serían ajustadas mensualmente por 1 año basados en los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo. Este estudio está disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00664430?term=calcitriol+resistance&rank=1&sect=X01256>

Se plantearon como desenlaces primarios a la proporción de participantes con reducción del 50% de los niveles de PTH relativos a los niveles de la visita 4 (hasta la semana 24). Este desenlace se mediría en la visita 15, el cual ocurría a diferentes momentos dependiendo de la duración del periodo de estudio para cada participante, relativo a valores en la visita 4. Los desenlaces secundarios serían los cambios de los marcadores del recambio del tejido óseo (cada 3 meses): deoxipiridinolina y fosfatasa alcalina; y número de personas con eventos adversos (hasta un año). Este estudio solo pudo reclutar a 13 pacientes que no recibieron la intervención, siendo el estudio cancelado por lento reclutamiento.

El estudio se registró en abril del 2008, realizó su última actualización en enero del 2012 y no cuenta con ningún resultado publicado.



## V. DISCUSIÓN

La evidencia respecto a la eficacia y seguridad de paricalcitol en el tratamiento del HPTs en pacientes en tratamiento sustitutivo renal y que son resistentes al tratamiento con calcitriol es aún limitada. Así, la información sobre los efectos del uso de paricalcitol e.v en pacientes en hemodiálisis proviene de pocos ensayos de baja calidad metodológica, mientras que no se ha logrado identificar información científica respecto al efecto de paricalcitol vía oral, o para pacientes en diálisis peritoneal con resistencia al tratamiento con calcitriol. Además, a pesar de que la búsqueda incluyó a guías de práctica clínica de los grupos de trabajo de enfermedades renales, éstas solo contienen recomendaciones para el manejo del HPTs en pacientes en hemodiálisis en general y no contienen recomendaciones específicas para este subgrupo de pacientes con resistencia al tratamiento con calcitriol.

Se identificaron cuatro ensayos clínicos prospectivos no aleatorizados y abiertos que evaluaron los efectos del uso de paricalcitol e.v en pacientes resistentes a calcitriol. Fueron estudios con muestras pequeñas ( $n \leq 50$  pacientes en cada estudio) en pacientes que estaban en hemodiálisis 3 veces/semana entre 1.5 hasta 29 años. La definición que usaron los autores para determinar resistencia fue en general semejante: PTH  $>300$  pg/dl a pesar de tratamiento con calcitriol e.v hasta 4 mcg/semana por 6 meses, aunque un estudio especificó una dosis máxima de 9 mcg/semana (Tonbul 2012) y otro estudio no especificó la dosis máxima (Llach 2001). La duración del tratamiento con calcitriol era como mínimo 6 meses aunque en un estudio fue de 12 meses (Capuano 2009). Los efectos del paricalcitol se evaluaron al cabo de 12 meses en la mayoría de los estudios, y a los 16 meses en el estudio de Llach 2001. Aunque se evidenció disminución de la media de la PTH al final de estudio, este desenlace no traduce claramente la proporción de pacientes que lograron disminuir los niveles de PTH hasta el rango recomendado (150-300 pg/dl) de manera sostenida.

Para el manejo del HPTs en pacientes con ERC estadio 5 y con trastorno mineral óseo, las recomendaciones de guías de práctica clínica se enfocan en el control de parámetros bioquímicos. Así, aunque el nivel plasmático óptimo de la PTH no es conocido aún, se recomienda mantener la PTH entre 150 y 300 pg/dl evitando hipercalcemia e hiperfosfatemia. Debido a que los niveles de PTH se correlacionan con la histología ósea, la mayoría de los estudios clínicos usan la PTH para indicar el estado del recambio óseo, principalmente porque no es fácil o común realizar biopsias de hueso. Aunque no es absoluto, numerosos estudios han encontrado que los desórdenes con alta tasa de recambio óseo, como la osteítis fibrosa y la osteodistrofia urémica mixta, están asociadas con un nivel sérico de PTH  $>400$  pg/mL, mientras que valores por debajo de 150 pg/dl se han asociado al desarrollo del desorden óseo adinámico. Por lo tanto, aunque no claramente demostrado, se asume que la evitación de niveles muy altos o muy bajos de PTH previene el desarrollo de la osteítis fibrosa



quística o el desorden óseo adinámico respectivamente. Adicionalmente, entre los pacientes con enfermedad ósea establecida, algunos estudios han encontrado que el tratamiento para reducir los niveles de PTH está asociado con la curación del hueso y pueden beneficiar a aquellos con enfermedad sintomática. Así, esto se traslada a lo que podría estar pasando con el metabolismo óseo en el caso de diálisis, teniendo como marcador de este metabolismo a la PTH, cuyos niveles en el rango entre 150 y 300 pg/dl sería la meta a alcanzar con el tratamiento en pacientes con ERC de último estadio.

Para lograr regular a la glándula paratiroides y mantener los niveles de PTH dentro del rango recomendado, el tratamiento incluye la administración de alguna combinación de los siguientes agentes: los quelantes de fosforo, el calcitriol u otros análogos sintéticos de vitamina D como el paricalcitol, y los calcimiméticos. Los análogos de vitamina D y los calcimiméticos ejercen su acción en diferentes blancos de la regulación de la glándula paratiroides. Así, los análogos de vitamina D se unen a los receptores de la vitamina D (VDR) mientras que los calcimiméticos se unen a los receptores de proteína G que censan el calcio (CaSR).

El paricalcitol es un análogo de vitamina D de segunda generación debido a su habilidad de suprimir los niveles de PTH con incrementos menos severos del calcio y del fósforo. La evidencia de esta eficacia proviene de un único ensayo prospectivo y comparativo realizado por Sprague et al., 2003 (10), el cual sugirió semejanzas entre el paricalcitol y calcitriol. En este ensayo aleatorizado de fase III doble ciego, multicéntrico, se comparó paricalcitol directamente con calcitriol en 263 pacientes en hemodiálisis y con niveles de PTH >300 pg/mL y con el producto de Ca x P <75. El desenlace primario fue la habilidad de reducir la PTH en un 50% de los valores basales. Los desenlaces secundarios fueron la incidencia de hipercalcemia y/o producto Ca x P elevado. Las dosis de paricalcitol y calcitriol fueron ajustadas en base los niveles plasmáticos de PTH, calcio y el producto Ca x P. No hubo diferencias entre paricalcitol y calcitriol en la tasa de ocurrencia del desenlace primario. Específicamente, este estudio evidenció que aproximadamente el 60% de los pacientes en cada grupo logró una reducción del 50% de la PTH (diferencia estadísticamente no significativa entre los grupos).

Respecto a la incidencia de hipercalcemia y/o producto Ca x P elevado, en este estudio de Sprague et al., se observó que la probabilidad de tener alguna vez un episodio de hipercalcemia y/o Ca x P >75 fue igual entre calcitriol y paricalcitol (68% versus 64%, p=0.519), pero la probabilidad de tener dos episodios consecutivos de hipercalcemia sí fue ligeramente superior con calcitriol (50% versus 38%, p=0.034). Estos resultados muestran que la ventaja del uso de paricalcitol sería una disminución modesta de sufrir dos episodios consecutivos de hipercalcemia y/o tener elevado el producto Ca X P. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela dada la debilidad de su consistencia estadística expresada en el valor p, el cual está cerca de límite de no significancia (esto es, valor p cerca al valor de 0.05). Dado el pequeño



tamaño del efecto y la poca solidez estadística que sostiene la noción de que el paricalcitol tiene menor riesgo de sufrir dos episodios consecutivos de hipercalcemia y/o producto de calcio y fósforo  $>75$ , hace que sea necesario que se realicen más estudios clínicos que puedan comprobar este potencial beneficio del paricalcitol.

Asimismo, no se ha encontrado evidencia sólida de diferencias entre paricalcitol y calcitriol en la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis. Así, en un estudio realizado por Teng et al., se evaluó la mortalidad en una cohorte histórica de pacientes en hemodiálisis (paricalcitol=29,021 y calcitriol=38,378 pacientes) (11). A los tres años de seguimiento, la mortalidad fue ligeramente más baja en el grupo de paricalcitol (mortalidad cruda de 18% versus 22,3% por persona-año para paricalcitol y calcitriol, respectivamente). Los eventos cardiovasculares fueron responsables del 59% y 57% de las muertes en los grupos de paricalcitol y calcitriol, respectivamente. Además, el grupo de paricalcitol desarrolló menor incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia y mayores grados de supresión de PTH en todos los puntos del tiempo evaluado trimestralmente por 12 meses. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este estudio de Teng et al., 2003 no fue aleatorizado y existieron diferencias significativas en las características basales como la edad, raza y la duración de la diálisis entre los dos grupos. Aunque se realizó un análisis multivariado, se requiere un ensayo prospectivo aleatorizado para esclarecer potenciales diferencias respecto al efecto de paricalcitol en la mortalidad comparado a calcitriol. En la actualidad, este estudio observacional no es considerado una razón para preferir a paricalcitol sobre otro el análogo de vitamina D. Con todo lo expuesto, se evidencia que paricalcitol tiene una efectividad similar al calcitriol y sin evidencia científica sólida que ofrezca alguna ventaja respecto a desenlaces clínicos claves, como la mortalidad y la ocurrencia de eventos cardiacos.

Cuando no existe respuesta a un tratamiento a pesar del uso de dosis máximas tolerables se debe hacer uso de otras estrategias para controlar los niveles de PTH. Así, para el caso de pacientes que no responden al tratamiento con el uso de dosis incrementadas de calcitriol por 6 meses, la literatura médica propone el paricalcitol y los calcimiméticos (p.e., cinacalcet) como alternativas a ser utilizadas. Idealmente, la elección de alguno de ellos debe basarse en información procedente de ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado ambos medicamentos en este tipo de pacientes. Así, la búsqueda de la literatura identificó el estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado de fase IV IMPACT SHPT realizado por Ketteler et al. 2012 (12), que comparó los efectos de paricalcitol con cinacalcet en pacientes con HPT secundario a IRC estadio 5 en hemodiálisis. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que lograron un valor promedio de PTH entre 150–300 pg/mL durante las 8 semanas de tratamiento. Se incluyeron a 134 pacientes en el grupo de paricalcitol y 134 pacientes al grupo de cinacalcet.

Este estudio de Ketteler et al., encontró que paricalcitol fue superior al cinacalcet en obtener el desenlace principal. El análisis controlado por la vía de administración (oral y endovenoso) reveló la superioridad de paricalcitol (56.0%) sobre cinacalcet (38.2%;



P=0.010) en lograr niveles de PTH de 150–300 pg/mL durante las 8 semanas de tratamiento. Así, este estudio de Ketteler et al., encontró que el uso de paricalcitol vía oral o endovenosa era superior en disminuir los niveles de PTH hasta rangos recomendados en comparación al uso de cinacalcet en pacientes con HPT secundario a IRC estadio 5 en hemodiálisis.

Se debe notar que a pesar de la superioridad de paricalcitol sobre el calcimimético cinacalcet en pacientes con ERC de estadio 5, los estudios no se han centrado en pacientes que ya tienen una resistencia demostrada a calcitriol. Así, la evidencia es baja para responder a la pregunta PICO de esta evaluación de tecnología. Por lo tanto se desconoce si paricalcitol ofrecería beneficio en este tipo de pacientes en comparación a cinacalcet. Además, se debe tener en cuenta que cinacalcet no se encuentra disponible en el Perú al no contar con registro sanitario al momento de elaborar el presente informe.

Considerando su equivalencia con calcitriol en eficacia en términos de las proporciones de pacientes con reducción de la PTH en más del 50% respecto al basal, en la actualidad el paricalcitol constituiría una única opción terapéutica en los pacientes en hemodiálisis con resistencia a calcitriol en el Perú. Sin embargo, dado que la evidencia es aún muy limitada, se hace necesario la realización de más estudios clínicos que puedan ayudar a sostener la recomendación de usar paricalcitol como tratamiento del HPT secundario a ERC de último estadio y resistente a calcitriol. Además, se debe hacer notar que las comparaciones de la eficacia del arsenal terapéutico en los pacientes con desordenes mineral-óseos se basan en el control de parámetros bioquímicos y no en desenlaces clínicos clave como mortalidad, calidad de vida, admisión hospitalaria, y eventos cardiovasculares.

Respecto a la eficacia de la vía oral de paricalcitol se debe tener en cuenta que aunque la información es aún limitada en los pacientes de interés para esta evaluación, las recomendaciones se basan en datos recogidos en la población general de pacientes con ERC en último estadio. Esta evidencia de eficacia en controlar los niveles de PTH proviene del estudio aleatorizado de Ketteler et al., 2012. Este estudio evaluó la eficacia de la administración de la vía oral y endovenosa de paricalcitol. Ambas vías de administración consiguieron semejante proporción de pacientes con reducción de > 50% del nivel basal de PTH (57.7% la vía endovenosa y 54.4% la vía oral). Por lo tanto, dado que este estudio encuentra que ambas vías tuvieron un perfil de eficacia similar en controlar los niveles de PTH, se deduce que el uso de la vía oral de paricalcitol puede ser una alternativa cuando el paciente no tiene establecido un acceso e.v.





## VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria no se ha encontrado evidencia que muestre que el paricalcitol ofrezca beneficios para los pacientes en hemodiálisis y resistentes al tratamiento con calcitriol en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente establecidos en la pregunta PICO, como la mortalidad, la calidad de vida, hospitalizaciones, eventos cardiovasculares y fracturas. Sin embargo, se ha identificado evidencia, aunque proveniente de escasos estudios y de baja calidad, que muestra que paricalcitol puede tener un efecto en reducir los niveles séricos de PTH.
- Los pacientes de interés en esta evaluación ya han sido manejados con calcitriol usando dosis máximas tolerables y por un tiempo determinado, no logrando controlar los niveles bioquímicos de PTH. La situación de no mantener los niveles de PTH dentro de rangos recomendados indicaría persistencia de un recambio óseo anormal asociado a la enfermedad de osteodistrofia renal, por lo que requieren ser manejados con otras opciones terapéuticas disponibles.
- En el Perú, el único análogo sintético de vitamina D disponible en el mercado es el paricalcitol. Por otro lado, el cinacalcet no tiene registro sanitario y no está disponible en el Perú.
- A pesar que la calidad es escasa y de baja calidad, paricalcitol constituiría una opción terapéutica en los pacientes con HPT secundario a ERC en estadio final y resistente a calcitriol. Los pacientes deben controlar los niveles de PTH en concordancia con las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales haciendo uso de las alternativas terapéuticas. En el Perú, no están disponibles los calcimiméticos como el cinacalcet. Además, paricalcitol mostró eficacia semejante con calcitriol y superior comparado con cinacalcet en controlar los niveles de PTH en pacientes con ERC en estadio 5. Por lo tanto, para el manejo de los pacientes con HPTs con ECR de estadio 5 y resistentes a calcitriol en el Perú, la única alternativa terapéutica disponible es el paricalcitol.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso de paricalcitol endovenoso y oral para el tratamiento del HPTs en pacientes en hemodiálisis o en diálisis peritoneal y resistentes al tratamiento con calcitriol según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda este uso de paricalcitol es aún limitada, se establece que el efecto de paricalcitol se evaluará con los datos de los



pacientes que hayan recibido paricalcitol por el lapso de un año para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces incluyendo los intermedios como los clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.





## VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el medicamento, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según lo especificado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD.

Se recomienda considerar la paratiroidectomía en los pacientes que desarrollan resistencia a calcitriol y mantengan niveles de PTH superior a 800 pg/dl.

Cada informe debe contener principalmente y de manera sistemática la siguiente información:

### Desenlaces clínicos a reportar semestralmente:

1. Mortalidad
2. Exámenes de laboratorio mensual de PTH, calcio y fósforo
3. Número de fracturas patológicas
4. Número de rupturas tendinosas debido a calcifilaxis
5. Número de hospitalizaciones
6. Eventos cardiovasculares (infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares)
7. Eventos de hipercalcemia ( $>11$  mg/dl)
8. Eventos de hiperfosfatemia ( $>5.5$  mg/dl)
9. Paratiroidectomías realizadas
10. Radiografía abdominal antes de iniciar el paricalcitol y luego cada año





## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Darril L, Berkoben M, Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients. Up-to-date. <http://0-www.uptodate.com.library.ccf.org/contents/management-of-secondary-hyperparathyroidism-and-mineral-metabolism-abnormalities-in-dialysis-patients?source=preview&language=en S&anchor=H1&selectedTitle=5~11#H1>
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42:S.
3. NICE Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical Guideline. July 2014. Disponible en [nice.org.uk/guidance/cg182](http://nice.org.uk/guidance/cg182)
4. SIGN. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. 2008.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). vol 76 | supplement 113 | august 2009.
6. Tonbul HZ, Solak Y, Atalay H, Turkmen K, Altintepe L. Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: 12-month prospective study. Ren Fail. 2012;34(3):297-303.
7. Vulpio C, Maresca G, Distasio E, Cacaci S, Panocchia N, Luciani G, Bossola M. Switch from calcitriol to paricalcitol in secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients: Responsiveness is related to parathyroid gland size. Hemodial Int. 2011 Jan; 15(1):69-78.
8. Capuano A, Serio V, Pota A, Memoli B, Andreucci VE. Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patients. J Nephrol. 2009 Jan-Feb;22(1):59-68.
9. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 2001 Nov;38(5 Suppl 5):S45-50.
10. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2003; 63:1483.
11. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 2003; 349:446.
12. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Marx S, Khan S. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. Nephrol Dial Transplant. 2012. Aug;27(8):3270-8



## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el paricalcitol 5mcg/mL (ampolla) o paricalcitol 2mcg (comprimido) debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

<b>Diagnóstico/condición de salud</b>	Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad crónica renal estadio 5 en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal) y resistentes al calcitriol (definido por un nivel persistentemente alto de PTH > 300 pg/dl a pesar de usar dosis máximas de hasta 9mcg/semana de calcitriol por 6 meses consecutivos con buena adherencia).
<b>Grupo Etario</b>	Sin restricciones relacionadas a la edad
<b>Condición clínica del paciente</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. En mantenimiento con terapia sustitutiva renal de al menos un año</li><li>2. Niveles de PTH &gt; 300 pg/d</li><li>3. Tener un valor del producto calcio fosforo <math>CaxP &lt; 55</math></li><li>4. Tener valores de calcio sérico menores a 10.5 mg/dl</li><li>5. No debe haber evidencia clínica y/o radiológica de que exista ruptura tendinosa, dolor óseo severo o discapacitante o calcificaciones vasculares</li></ol>
<b>Presentar los resultados de los siguientes exámenes</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>11. Exámenes de laboratorio de una antigüedad máxima de 30 días (PTH, Calcio y fosforo)</li><li>12. Radiografía de abdomen con cálculo del score de Kaupilla &lt; 5</li></ol>



## ANEXO N° 2: Tablas de evidencia

**Características principales de los ensayos que evaluaron los efectos de Paricalcitol en pacientes con HPTs en estadio 5 de enfermedad renal y resistentes al uso de calcitriol**

Estudio	Diseño	Objetivo	Población	Definición de resistencia	Niveles basales	Conversión	Resultados	Diferencia de medias de PTH
Tonbul 2012	Ensayo sin grupo control, abierto (n=43) D: 12 meses	Investigar los efectos de paricalcitol e.v. en pacientes resistentes o intolerantes a calcitriol e.v	Hemodiálisis (1.5-29 años) 3v/semana ≥ 1 año con intolerancia o resistencia Edad: 53±17 (18-83)	Resistencia=PTH > 300 pg/mL a pesar de dosis máximas de calcitriol e.v hasta 9 Ug/semana por 6 meses.	PTH: 747±497 (305-2454) pg/ml Ca=8.9±0.8 mg/dl P=4.6±1.1 mg/dl FA=280±27 IU	4 semanas de washout conversión 1:3 quelantes sevelamer si había hipercalcemia	PTH=307.3 pg/ml Ca=9.4±0.7 P=4.5±0.9 FA=65±12 IU N=33	-439.7
Vulpio 2011	Ensayo sin grupo control abierto (n=30) D: 12 meses	Evaluar los efectos de paricalcitol sobre PTH en pacientes en hemodiálisis y diferentes grados de tamaño de la glándula	Hemodiálisis 3.6±2.4 años Edad 63.4±15.1	PTH >300 pg/ml a pesar de tratamiento con calcitriol e.v hasta 4 Ug/semana por 6 meses	PTH: 559.9±270.4 pg/ml Ca=9.4±0.6 mg/dl P=5.0±1.4 mg/dl	Conversión 1:4	<b>Grupo A &lt;9 mm (n=17)</b> PTH: 469.3 ±162.2pg/ml Ca=9.3±0.6 mg/dl P=4.9±1.6 mg/dl <b>Grupo B &gt;9 mm (n=13)</b> PTH: 692.9±343.9 pg/ml Ca=9.7±0.5 mg/dl P=5.2±1.1 mg/dl	6.52
Capuano 2009	Ensayo sin grupo control, abierto (n=12) D: 12 meses	Evaluar los resultados del tratamiento con paricalcitol después de 12 meses	Hemodiálisis 3v/semana 2 - 18 años Edad 40-85	PTH > 300 pg/ml a pesar de tratamiento con calcitriol e.v hasta 4 Ug/semana por 12 meses	PTH: 487±211.8 pg/ml Ca=9.2±0.6 P=5.9±0.76	Sin washout En cada sesión HD microgramos de paricalcitol=PTH/80 Dieta y sevelamer (1:3)	PTH: 217±70.6 pg/ml Ca=9.6±0.71 P=5.6 ±0.9	-270
Llach 2001	Ensayo sin grupo control, abierto (n=37) D: 16 meses	Investigar si paricalcitol controla los niveles de PTH en pacientes en HD resistentes a calcitriol e.v.	HD: 3v/semana 2-7 años P <6.5 mg/dl. Edad: 56 ±10	PTH ≥600 pg/mL a pesar de tratamiento con calcitriol e.v. por 6 meses	PTH: 901±58 pg/ml Ca=9.4±0.2 mg/dl P=6.1±0.2 mg/dl	Sin washout 1:4 =14 pacientes <b>conversión 1:3=23</b> pacientes dieta P= 1.0- 1.2-g Carbonato de calcio o magnesio Sevelamer =18	PTH=165±24 pg/ml Ca=9.7±0.2 P=5.8±0.2 N=33	-736



