



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE LOS
TRASTORNOS MINERALES Y ÓSEOS EN
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°8

Diciembre 2017

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD ESSALUD

Gabriel del Castillo Mory

Presidente Ejecutivo, EsSalud

María del Carmen Valverde Yabar

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo Elaborador

- Edwin Rolando Castillo Velarde, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Renzo Pavel Valdivia Vega, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Carla Patricia Postigo Oviedo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Juana Lucila Hinostriza Sayas, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Pérez Tejada, Edwin Eduardo, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- César Loza Munarriz, Hospital Nacional Cayetano Heredia, MINSA
- Víctor Suárez Moreno, IETSI, EsSalud
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud
- Nilton Yhuri Carreazo Pariasca, Consultor independiente
- Raúl Alberto Rojas Galarza, Consultor independiente

Revisión

Dr. Armando Negri, Médico Especialista en Nefrología y Osteología, Miembro del American College of Physicians y Profesor Adjunto y Coordinador de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral. Escuela de Postgrado de la Facultad de Medicina, Universidad del Salvador.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

Guía de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de Práctica Clínica para el manejo de los trastornos minerales y óseos en enfermedad renal crónica. Guía en Versión Extensa. GPC N° 8. Perú, diciembre 2017.

Agradecimientos

Dr. Carlos Alexander Alva
Dr. Alvaro Taype Rondan
Lic. Obst. Stefany Salvador Salvador
Sra. Rosario Torres Salas

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz. Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe. Teléfono: +511-2656000, Anexo 1953.

Tabla de contenido

I.	Generalidades	8
-	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	8
-	Conformación del Grupo Elaborador de Guías GEG	8
-	Siglas y acrónimos	9
-	Declaración de conflictos de interés	10
-	Antecedentes	10
II.	Métodos	10
-	Alcance y objetivos de la GPC	10
-	Ámbito asistencial	10
-	Formulación de las preguntas	11
-	Identificación de desenlaces	12
-	Búsqueda de la evidencia.....	12
-	Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas .	13
-	Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación.....	14
-	Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección	14
-	Revisión y síntesis de la evidencia identificada.....	14
-	Graduación de la evidencia	15
-	Formulación de las recomendaciones.....	15
-	Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	16
-	Revisión Externa.....	17
III.	Resumen de la GPC	22
-	Flujogramas de atención del paciente con TMO en la ERC.....	22
-	Listado completo de recomendaciones	25
IV.	Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la Evidencia	28
-	Factores de riesgo y Prevención	28
-	Diagnóstico y Tratamiento	28
V.	Plan para la actualización de la GPC	59
VI.	Plan para evaluación y monitoreo de la GPC	61
VII.	Referencias	62
VIII.	Glosario	71

**Recomendaciones para el
Manejo de los Trastornos Minerales y Óseos
en Enfermedad Renal Crónica**

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Diagnóstico de alteraciones bioquímicas	
<p>RECOMENDACIÓN 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con ERC estadio 5D recomendamos usar una concentración de calcio en la solución de diálisis entre 1.25 y 1.50 mmol/L (2.5 y 3.0 mEq/L). 	Recomendación FUERTE A FAVOR
<p>RECOMENDACIÓN 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con ERC estadio 3 – 5, sugerimos mantener el nivel de fósforo sérico en rango normal. En pacientes con estadio 5D, sugerimos disminuir los niveles elevados de fósforo sérico hacia niveles de rango normal. - En pacientes con ERC estadio 3 – 5D, sugerimos mantener el calcio sérico dentro de rango normal. - Sugerimos un valor permitido de fósforo hasta 5mg/dL y para calcio hasta 10mg/dL como objetivos de tratamiento. 	Recomendación CONDICIONAL A FAVOR
Tratamiento de alteraciones bioquímicas	
<p>RECOMENDACIÓN 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con ERC estadio 3 – 5, recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia progresiva o persistente. Y en pacientes con ERC estadio 5D, recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que, en la elección del agente, se tome en cuenta el estadio de la ERC, presencia de otros componentes de los DMO – ERC, terapias concomitantes y efectos colaterales. - Se recomienda el uso de quelantes no cálcicos sobre los quelantes cálcicos, debido que se asocian a un menor riesgo de mortalidad. 	Recomendación FUERTE A FAVOR
<p>RECOMENDACIÓN 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con ERC estadios 3 – 5D e hiperfosfatemia, sugerimos suspender los quelantes de fósforo basados en calcio, así como calcitriol y/o análogos de la vitamina D en presencia de hipercalcemia persistente o recurrente. En pacientes con ERC estadios 3 – 5D e hiperfosfatemia, aun sin hipercalcemia, sugerimos suspender los agentes quelantes de fósforo basados en calcio en presencia de calcificación arterial y/o enfermedad ósea adinámica y/o si el nivel de PTH sérico está persistentemente bajo. - En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se sugiere suspender el uso de quelantes cálcicos en el caso de uso concomitante con vitamina D o análogos. 	Recomendación CONDICIONAL A FAVOR

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Diagnóstico del Hiperparatiroidismo	
<p>RECOMENDACIÓN 5.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sugerimos que los pacientes con niveles de PTH intacta encima del límite superior normal, sean primero evaluados por hiperfosfatemia, hipocalcemia y deficiencia de vitamina D. Es razonable corregir estas anormalidades con cualquier o todas las siguientes: Reducir la ingesta dietética de fósforo y administrar agentes quelantes de fósforo, suplementos de calcio y/o vitamina D nativa. 	Recomendación CONDICIONAL A FAVOR
<p>RECOMENDACIÓN 6.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con ERC estadio 3-5D, sugerimos iniciar tratamiento cuando los valores de PTH se encuentren por encima de los valores objetivos. - Sugerimos que los cambios marcados en los niveles de PTH en cualquier dirección, dentro de los límites de este rango, den lugar a iniciar o cambiar la terapia para evitar la progresión a niveles fuera de este rango. 	Recomendación CONDICIONAL A FAVOR
Tratamiento del Hiperparatiroidismo	
<p>RECOMENDACIÓN 7.</p> <p>En pacientes con ERC estadio 5D y PTH alta o en ascenso, sugerimos sean usados los activadores no selectivos de los receptores de la vitamina D (AnSRVD) o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (ASRVD) para disminuir la PTH. Para disminuir la PTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada se base en los niveles séricos de calcio y fósforo y otros aspectos de la TMO – ERC. • Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada sea calcitriol. • Sugerimos que en caso de resistencia a calcitriol, consistente en niveles PTH>600 al uso de calcitriol (dosis máximas tolerables) después de seis meses, emplear ASRVD como paricalcitol. • En los pacientes con HPTs y ERC 5D que presenten resistencia a fármacos de primera elección como calcitriol o paricalcitol, se recomienda realizar paratiroidectomía. • En los pacientes con recomendación de paratiroidectomía, que tienen contraindicación para la cirugía o está retrasada más allá de los 30 días luego de ser declarado como apto para la cirugía por el cirujano, se sugiere el uso de cinacalcet. • En presencia de calcificaciones vasculares sugerimos no utilizar calcitriol. • Es razonable que la dosis de los agentes quelantes de fosfato basados y no basados en calcio se ajusten de manera que los tratamientos para controlar la PTH no comprometa los niveles de fósforo y calcio. 	Recomendación CONDICIONAL A FAVOR

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
<ul style="list-style-type: none"> • Recomendamos que, en pacientes con hipercalcemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido. • Sugerimos que, en pacientes con hiperfosfatemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido. • Sugerimos que, si los niveles de PTH intacta caen por debajo del nivel inferior de los valores objetivos, los análogos de la vitamina D sean interrumpidos. 	
<p>RECOMENDACIÓN 8.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con ERC estadios 3 – 5D con severo hiperparatiroidismo en quienes falla la respuesta a la terapia médica (farmacológica), sugerimos la paratiroidectomía. 	<p>Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
<p>Diagnóstico de calcificación vascular</p>	
<p>RECOMENDACIÓN 9.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con ERC en diálisis, sugerimos que la radiografía lateral de abdomen pueda ser usada para detectar la presencia de calcificaciones vasculares, como razonables alternativas a las imágenes basadas en tomografía computada (score Kauppila). 	<p>Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL MANEJO DE LOS TRASTORNOS MINERALES Y ÓSEOS EN
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Generalidades

• **Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía**

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad muy prevalente, debido que sus dos principales etiologías (diabetes mellitus e hipertensión arterial), tienen elevada prevalencia. Es importante resaltar que una de las complicaciones de la ERC es el trastorno mineral y óseo (TMO) y este, tiene una fuerte relación con los eventos cardiovasculares, que es causa de muerte en los pacientes con ERC sin respetar raza ni condición social, demostrando que un adecuado control del TMO en la ERC, mejoraría la calidad y la esperanza de vida (1,2).

El TMO se define como cualquier anomalía en el metabolismo del calcio, fósforo, paratohormona o vitamina D, anomalía en el recambio óseo, mineralización, fuerza, crecimiento lineal y/o presencia de calcificaciones extraesqueléticas asociada a la enfermedad renal. El término osteodistrofia, está limitado a las alteraciones histológicas en pacientes con ERC (3); en nuestro país, no existe estadística publicada respecto a los TMO en ERC, sin embargo, datos internacionales lo ubican como un gran problema de salud. Por lo explicado, se hace necesario desarrollar una guía de práctica clínica que contribuya a mejorar los resultados sanitarios, mejorar la calidad de vida del paciente con ERC y hacer eficiente el uso de recursos en esta condición clínica.

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud planteó por lo tanto la realización de una guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en el paciente adulto con enfermedad renal crónica.

• **Conformación del Grupo Elaborador de Guías (GEG)**

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Nefrología, quienes figuran en el **Anexo N°1**.

Los roles en el GEG son los siguientes:

Tabla N° 1: Roles de los miembros del Grupo Elaborador de Guías

Nombre	Rol en el GEG
Víctor Suárez Moreno Raúl Timaná Ruiz	Planificación del desarrollo de la guía, colaboró en la Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y colaboró en la Redacción del Borrador de GPC
Castillo Velarde, Edwin Valdivia Vega, Renzo Postigo Oviedo, Carla Pérez Tejada, Edwin Hinostriza Sayas, Juana Loza Munarriz, César	Formulación de preguntas clínicas de la GPC, Formulación de recomendaciones y Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y colaboró en la Redacción del Borrador de GPC.
Carreazo Pariasca, Nilton Yhuri Rojas Galarza, Raúl	Búsqueda y Evaluación de las GPC existentes, Actualización de la búsqueda y elaboración de nueva estrategia de búsqueda por pregunta Clínica, colaboró en la Formulación de recomendaciones, colaboró en la Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y Redactó el Borrador final de GPC.

- **Siglas y acrónimos**

- **AGREE** - Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
- **AnSRVD** - Activadores No Selectivos del Receptor de la Vitamina D
- **ASRVD** - Activadores Selectivos del Receptor de la Vitamina D
- **CMA** - Canadian Medical Association
- **ECA** - Ensayo controlado aleatorizado
- **ERC** - Enfermedad renal crónica
- **GEG** - Grupo Elaborador de la GPC
- **GIN** - Guidelines International Network
- **GPC** - Guía de Práctica Clínica
- **GRADE** - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- **HD** - Hemodiálisis
- **HPT** - Hiperparatiroidismo
- **IETSI** - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- **KDIGO** - Kidney Disease Improving Global Outcomes
- **MINSA** - Ministerio de Salud
- **MSRVD** - Modulador Selectivo del receptor de la vitamina D
- **NICE** - The National Institute for Health and Care Excellence
- **PICO** - Population, Intervention, Comparator, Outcome
- **PTH** - Hormona paratiroidea o paratohormona
- **PUBMED** - Public Library of Medicine PubMed

- **SIGN** – The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- **TMO** – Trastornos minerales y óseo
- **TripDatabase** – Turning Research Into Practice Data base

- **Declaración de conflictos de interés**

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés que consta en el **Anexo N°2**.

- **Antecedentes**

A nivel nacional, en el 2010, la Sociedad Peruana de Nefrología, publicó la Guía Clínica para el Tratamiento de las Alteraciones del Metabolismo Óseo Mineral en la Enfermedad Renal Crónica (4); se trata de un documento elaborado a manera de revisión narrativa de acuerdo al primer documento para la elaboración de Guías que publicó el MINSA el 2005. Al ser valorada la calidad metodológica de su elaboración, no cumple con los criterios de calidad según el instrumento AGREE II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). En el 2015 se publicó la Norma Técnica para la elaboración de guías de práctica clínica del MINSA (5) que establece una nueva forma para elaborar, adaptar o adoptar una guía de práctica clínica; con ello, surge la necesidad de contar con una nueva guía que cumpla criterios de calidad metodológica exigidos por la norma nacional.

II. Métodos

- **Alcance y objetivos de la GPC**

Alcance

La Guía de Práctica Clínica (GPC) tratará sobre el diagnóstico y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en el paciente adulto con enfermedad renal crónica, tanto en el ámbito de atención primaria como en niveles de mayor complejidad, en lo que corresponda a cada nivel.

Objetivos

- Contribuir a disminuir las complicaciones y mortalidad de los trastornos minerales y óseos en el paciente adulto con enfermedad renal crónica.
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedad renal crónica y trastornos minerales y óseos
- Brindar recomendaciones basadas en la evidencia de diagnóstico y manejo de los trastornos minerales y óseos en el paciente adulto con enfermedad renal crónica.
- Optimizar el manejo de recursos destinados al diagnóstico y manejo de los trastornos minerales y óseos en el paciente adulto con enfermedad renal crónica.

Ámbito asistencial

La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente adulto con trastorno mineral y óseo en la enfermedad renal crónica, tanto en el ámbito hospitalario como el extrahospitalario. Dichas recomendaciones están dirigidas a médicos nefrólogos, internistas, endocrinólogos, cardiólogos, cirujanos, emergenciólogos, anatómo-patólogos y laboratoristas, radiólogos, especialistas en efectividad clínica y gestión en salud, médicos residentes de las diversas especialidades, enfermeras y nutricionistas, en todos los niveles de atención de EsSalud.

- **Formulación de las preguntas**

El GEG en tres reuniones semanales, determinó las siguientes preguntas de interés sobre el tema:

Tabla N°2: Preguntas de la Guía de Práctica Clínica

Tópico	N°	Preguntas
Diagnóstico de alteraciones bioquímicas	Pregunta 1	¿Qué concentrado de diálisis utilizar (en relación con sus niveles de calcio) en pacientes con enfermedad renal crónica?
	Pregunta 2	¿Cuáles son los niveles de calcio y fósforo séricos objetivo, en el tratamiento farmacológico, en los pacientes con enfermedad renal crónica?
Tratamiento de alteraciones bioquímicas	Pregunta 3	¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia?
	Pregunta 4	¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia mas hipercalcemia?
Diagnóstico del hiperparatiroidismo	Pregunta 5	¿Cuál es el nivel sérico objetivo de PTH en los pacientes con enfermedad renal crónica?
Tratamiento del hiperparatiroidismo	Pregunta 6	¿Con que nivel de PTH se debe iniciar tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?
	Pregunta 7	¿Cuál es el tratamiento farmacológico del HPT, a utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica?
	Pregunta 8	¿Es conveniente la paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica e HPT refractario?
Diagnóstico de las calcificaciones vasculares	Pregunta 9	¿Qué estudio radiológico presenta mayor precisión diagnóstica en el diagnóstico de calcificación vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica?

Una vez elaborada la lista de preguntas, se procedió a colocarlas en el formato PICO que figura en el **Anexo N°3**.

- **Identificación de desenlaces**

Los desenlaces se establecieron de acuerdo a la revisión de la literatura y con la opinión de los expertos clínicos. Para las preguntas de diagnóstico se utilizaron desenlaces estándar, cuando aplicaba, pues en algunos casos, no existía respuesta a la misma: sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de sensibilidad; para las preguntas de tratamiento se utilizaron morbilidad, mortalidad y calidad de vida; en algunos casos se utilizaron las alteraciones bioquímicas como desenlaces importantes.

- **Búsqueda de Evidencia**

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Como primer paso se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de GPC a partir de las preguntas clínicas PICO; se utilizaron los siguientes términos: "chronic kidney disease" AND "mineral bone disorders" (entrecomillados) y se obtuvieron los siguientes resultados:

Pubmed (limits: 5 años y + guideline)	: 00
Tripdatabase	: 02
SIGN	: 01
NICE (UK)	: 00
CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines Database	: 00
National Guideline Clearinghouse	: 08

Como segundo paso se realizaron búsquedas usando los términos "chronic kidney disease" en:

GIN	: 00
ScienceDirect	: 50
(In Advanced search: "chronic kidney disease" in Title + guideline In Title)	
Web of Science	: 00

Como tercer paso se hicieron búsquedas con los términos "(chronic kidney disease) (mineral bone disorder)" (Limits: "Con todas las palabras" + "En el título del artículo")

Google Scholar	: 75
----------------	------

Finalmente, como cuarto paso el grupo elaborador fue consultado acerca de GPC no publicadas.

Del total de documentos recuperados (136), 123 fueron enlaces a publicaciones donde se mencionaban o describían, parte de las GPCs que buscábamos (los resultados recuperados solo describían resúmenes, se basaban en la guía del KDIGO y no describía la metodología para desarrollarlas). Seis fueron resúmenes de las GPCs y 07 fueron guías de práctica clínica. De éste último bloque, 02 enlaces, repetían la ubicación de la GPC que buscábamos. La secuencia de hallazgos de las GPC fue la siguiente:

- En el primer paso, no se encontraron GPCs.

- El segundo paso identificó una GPC de trastornos minerales y óseos en el paciente con enfermedad renal crónica: de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) 2010; la GPC no estaba disponible en el buscador.
- En el tercer paso encontramos cinco GPC de trastornos minerales y óseos en el paciente con enfermedad renal crónica: La del Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group 2009(6), la de la Sociedad Argentina de Nefrología 2011(7), la de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión 2013(8), la de la Sociedad Japonesa de diálisis (9), y hallamos la GPC de la SEN 2010(10).
- En el cuarto paso, no se encontraron GPC adicionales.

Fueron en total cinco guías de práctica clínica completas.

Evaluación preliminar de las Guías de Práctica Clínica

La selección de las GPC se realizó basado en los criterios de rigurosidad tales como búsqueda de información en múltiples bases de datos, replicabilidad de búsqueda de evidencia primaria, descripción del proceso de desarrollo de la guía, información de conformación de grupo de autores, y recomendaciones basadas en la evidencia encontrada. Las cinco GPC respondieron a la mayoría de criterios preliminares.

• Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas

Los dos consultores procedieron a evaluar la GPC escogida en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Posteriormente, ambos consultores discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC para llegar a un consenso.

Se consideró recomendable la GPC pre-seleccionada solo si cumplía las siguientes tres condiciones:

- La puntuación de la calidad sea mayor del 60% en el dominio 1 Alcance y objetivos según el Instrumento AGREE II.
- La puntuación de la calidad sea mayor del 60% en el dominio 3 Rigor en la elaboración según el Instrumento AGREE II.

Luego de la discusión final entre los revisores, se calcularon los promedios de los dominios AGREE-II de cada guía (las cinco pre-seleccionadas) según lo descrito en la normativa del MINSA y se obtuvo como resultado final que una (01) guía alcanzó las tres condiciones: KDIGO 2009. La evaluación de la calidad metodológica de la elaboración de las guías resultó: La Guía del KDIGO (2009) superó el 60% en los dominios 1, 3, 4 y 6. La guía del Japón (2013) superó el 60% en los dominios 1, 4 y 6. Las guías de la SLANH (2013), de la SEN (2011) y la guía Argentina (2010) superaron el 60% en los dominios 1 y 4. La única guía de calidad recomendable en su elaboración fue la Guía del KDIGO. La guía de la SEN, termina siendo una 'actualización' poco técnica de la guía de la KDIGO. Cabe resaltar que ninguna guía pasó del 60% en aplicabilidad.

El grupo acordó por unanimidad tomar en cuenta la guía de la KDIGO pues sus recomendaciones se siguen considerando vigentes hasta la actualidad, era recomendable por el instrumento

AGREE II y cumplía la mayoría de puntos solicitados según el manual de elaboración del MINSA (**Anexo N°4**). Debido al inconveniente de la antigüedad en la publicación (mayor de 5 años) se optó por actualizar la búsqueda realizada para cada pregunta y se realizó *de novo* el proceso de formulación de las recomendaciones, a partir de las recomendaciones en la guía KDIGO.

- **Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación**

Los consultores construyeron la matriz general Pregunta-Recomendación teniendo en cuenta las preguntas clínicas establecidas y la guía de práctica clínica identificada. En una tabla se presentan las preguntas y la respuesta hallada para cada una de las mismas y son descritas en el **Anexo N°5**.

- **Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección**

Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta

Según el Manual metodológico del MINSA (11) fue necesario realizar la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta. En la evaluación todas las estrategias de búsqueda fueron insuficientes de acuerdo al Anexo N°12 del manual metodológico del MINSA 2015(11). Esta evaluación incluyó información de: planteamiento de la pregunta según estructura PICO, términos de búsqueda, idiomas incluidos, revisión por pares y de manera independiente, y bases de datos utilizadas. Los resultados de esta evaluación se pueden mostrar en el **Anexo N°6**.

- **Revisión y síntesis de la evidencia identificada**

Actualización de la búsqueda por pregunta

Para la actualización de la evidencia se usaron los buscadores Pubmed, EMBASE y biblioteca Cochrane hasta 3 años antes la publicación de la guía; la selección de estudios y extracción de información fueron hechos por los dos consultores en forma independiente. Las estrategias de búsqueda por pregunta, los documentos recuperados, los que fueron seleccionados para ser valorados y los desenlaces acordados por el GEG están disponibles en el **Anexo N°7**.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Para realizar la evaluación de la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). La calidad de la evidencia se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia de no directa, imprecisión y sesgo de publicación (12-17). Se asume que un ECA tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto a moderada, baja o muy baja. Los estudios observacionales son de baja calidad y aumentan si es que presentan dos características: si los efectos son grandes y si se observa una clara relación dosis respuesta.

Los ECAs y las revisiones sistemáticas fueron evaluados para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo de Cochrane(18) y AMSTAR(19), respectivamente. La *herramienta COCHRANE* evalúa los siguientes criterios: 1. Generación de secuencia de aleatorización, 2. Ocultamiento de la asignación, 3. Cegamiento de participantes, personal y evaluadores de desenlaces, 4. Datos de desenlaces incompletos, 5. Reporte selectivo de desenlaces, y 6. Otras fuentes de sesgo. La *herramienta AMSTAR* evalúa 11 preguntas relacionadas a: 1. Diseño a priori,

2. Selección de estudios y extracción de información en forma independiente por al menos dos revisores, 3. Búsqueda amplia de literatura, 4. Búsqueda de literatura gris (no publicada, idiomas diferentes del inglés), 5. Provisión de lista de estudios incluidos y excluidos, 6. Presentación de las características de los estudios, 7. Evaluación de calidad de los estudios incluidos, 8. Uso adecuado de la calidad de estudios, 9. Los métodos para combinar los efectos fueron correctos, 10. Evaluación de sesgo de publicación, 11. Declaración de conflicto de intereses. Para los estudios observacionales, se empleó la escala de NEWCASTLE-OTTAWA, que evalúa estudios de casos y controles (selección, comparabilidad y exposición) y de cohortes (selección, comparabilidad y desenlace).

- **Graduación de la evidencia**

En el **Anexo N°7**, se presenta la actualización de la evidencia por pregunta; el resultado fue variado: Revisiones sistemáticas, estudios tipo ECAs, longitudinales, trasversales y revisiones narrativas. Además, con la evidencia hallada se elaboraron las tablas GRADE de resumen de calidad de evidencia, cuando fue posible hacerlo. La estrategia de revisión y síntesis, graduación de la evidencia y riesgo de sesgo (para los ECAs y las revisiones sistemáticas, cuando era aplicable) se presentan en el **Anexo N°8**.

- **Formulación de las recomendaciones**

Las recomendaciones se formularon en base a las recomendaciones de la guía KDIGO que contestó cada pregunta. Luego fueron evaluadas en reuniones sucesivas por el GEG y modificadas de acuerdo a sus opiniones y a la evidencia proporcionada. Inicialmente se plantearon 10 preguntas. Un análisis posterior eliminó una pregunta pues su respuesta se hallaba incluida en otra pregunta. Se adicionaron artículos de acuerdo a las diferentes opiniones vertidas y se modificaron cuando hubo evidencia suficiente disponible.

De acuerdo a la metodología GRADE las recomendaciones de las GPCs se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costes y uso de recursos, y valores y preferencias de los pacientes(15,17).

La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte y débil (o condicional). Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores que los indeseables o viceversa; una recomendación es condicional cuando el balance entre beneficios y riesgos es incierto. Adicionalmente se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra (15,17).

**Tabla N°3: Formulación de las recomendaciones
Sistema de clasificación GRADE**

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

- **Validación de la Guía de Práctica Clínica**

Validación con expertos

La metodología utilizada para este propósito fue en primer lugar, contactar a los expertos y exponer los objetivos y alcances de la guía, seguido de las preguntas y dudas al respecto. En segundo lugar, se entregó un cuestionario con preguntas y una tabla para que brinde las observaciones de los expertos. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones y se adicionaron al documento cuando aportaba algún dato (a favor o en contra) de lo planteado en la GPC entregada.

Validación con pacientes

La metodología utilizada para este propósito fue en primer lugar, una entrevista con los pacientes y familiares sobre el significado de una GPC y el interés en el desarrollo de la misma. En segundo lugar, se entregó un cuestionario para que sea respondido por el paciente y/o su familiar y seguidamente, se conversó sobre el significado de cada pregunta y cada recomendación y se explicó a los pacientes y/o familiares. En tercer lugar, se procedió a incluir las observaciones que aportaban (a favor o en contra) a la GPC.

Validación con tomadores de decisiones

La metodología utilizada para este propósito fue en primer lugar exponer los objetivos y alcances de la guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos las cuales fueron respondidas por el grupo expositor, se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la guía.

- **Revisión Externa**

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo por el **Dr. Armando Negri**, Médico Especialista en Nefrología y Osteología, Miembro del American College of Physicians y Profesor Adjunto y Coordinador de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral. Escuela de Postgrado de la Facultad de Medicina, Universidad del Salvador.

El revisor externo planteó observaciones a las recomendaciones planteadas en el borrador final de la guía, estas fueron absueltas por el grupo elaborador en una reunión donde se discutió una a una las observaciones planteadas por el revisor externo y se procedió a responder por correo electrónico la posición del grupo elaborador.

Sobre las observaciones realizadas:

De la recomendación 3:

- En pacientes con ERC estadio 3 – 5 (2D) y 5D (2B), recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que en la elección del agente, se tome en cuenta el estadio de la ERC, presencia de otros componentes de los DMO – ERC, terapias concomitantes y efectos colaterales.
- Se recomienda el uso de quelantes no cálcicos sobre los quelantes cálcicos, debido que se asocian a un menor riesgo de mortalidad.

Se plantea la siguiente observación:

En estadios 3-5 predialisis solo debe tratarse la hiperfosfatemia creciente y progresiva. En general se deben evitar los quelantes de fosforo.

Se acepta y ajusta la recomendación:

En pacientes con ERC estadio 3 – 5, recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia progresiva o persistente. Y en pacientes con ERC estadio 5D, recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que, en la elección del agente, se tome en cuenta el estadio de la ERC, presencia de otros componentes de los DMO – ERC, terapias concomitantes y efectos colaterales.

De la recomendación 4:

- En pacientes con ERC estadios 3 – 5D e hiperfosfatemia, sugerimos suspender los quelantes de fósforo basados en calcio, así como calcitriol y/o análogos de la vitamina D en presencia de hipercalcemia persistente o recurrente. En pacientes con ERC estadios 3 – 5D e hiperfosfatemia, aun sin hipercalcemia, sugerimos suspender los agentes quelantes de fósforo basados en calcio en presencia de calcificación arterial y/o enfermedad ósea adinámica y/o si el nivel de PTH sérico está persistentemente bajo.

- En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se sugiere suspender el uso de quelantes cálcicos en el caso de uso concomitante con vitamina D o análogos.

Se plantea la siguiente observación:

El aporte de calcio en IRC predialisis 3-5 debe limitarse a 1000 mg de calcio elemento.

Se responde:

Debido a que en los pacientes atendidos en Essalud-Perú se suelen encontrar con frecuencia balances positivos de niveles de calcio por usar soluciones basadas en concentraciones de 3.5 meq/L se recomienda restringir el uso de medicamentos que contienen calcio.

De la recomendación 6:

- En pacientes con ERC estadio 3-5D, sugerimos iniciar tratamiento cuando los valores de PTH se encuentren por encima de los valores objetivos.
- Sugerimos que los cambios marcados en los niveles de PTH en cualquier dirección, dentro de los límites de este rango, den lugar a iniciar o cambiar la terapia para evitar la progresión a niveles fuera de este rango.

Se plantea la siguiente observación:

No se establece un nivel objetivo de PTH i en estadio 5D. Debe seguirse las guías KDIGO: 2 a 9 veces el máximo del método utilizado. Deben tratarse tendencias crecientes (valores crecientes) de PTHi (no un solo valor) que se escape del rango de hasta 9 veces el valor máximo del método. Si bien no está establecido claramente que variación de PTH es significativa, se sugiere que por lo menos sea del 30% de incremento

Se responde:

Que se considerará para nuestra población un nivel objetivo de PTHi entre 150 y 300 pg/mL a considerar como el rango a partir del cual las desviaciones deban ser consideradas para iniciar terapia. Esta recomendación es concordante con lo sugerido como un nivel óptimo de control de la PTH por la guía K/DOQI y por la sociedad español de nefrología, además de ser considerado como el resultado primario de ensayos clínicos como el IMPACT SHPT study (1,2,3). Sin embargo, niveles de PTH > 600 pg/mL elevan la mortalidad de los pacientes con TMO e HPTs a ERC. (11-16)

De la recomendación 7:

En pacientes con ERC estadio 5D y PTH alta o en ascenso, sugerimos sean usados los activadores no selectivos de los receptores de la vitamina D (AnSRVD) o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (ASRVD) para disminuir la PTH. Para disminuir la PTH:

- Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada se base en los niveles séricos de calcio y fósforo y otros aspectos de la TMO – ERC.
- Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada sea calcitriol.
- Sugerimos que en caso de resistencia (PTH>300) al uso de calcitriol (dosis máximas tolerables) después de tres meses, emplear ASRVD.
- En ERC con HPT con tendencia al incremento de calcio sérico (0.5 mg/dL/mensual que persista al menos por dos meses) es razonable el uso de ASRVD.
- En presencia de calcificaciones vasculares sugerimos no utilizar calcitriol.
- Es razonable que la dosis de los agentes quelantes de fosfato basados y no basados en calcio se ajusten de manera que los tratamientos para controlar la PTH no comprometa los niveles de fósforo y calcio.
- Recomendamos que, en pacientes con hipercalcemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.
- Sugerimos que, en pacientes con hiperfosfatemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.
- Sugerimos que, si los niveles de PTH intacta caen por debajo del nivel inferior de los valores objetivos, los análogos de la vitamina D sean interrumpidos.

Se plantea la siguiente observación:

- Debe evitarse el uso de calcitriol y análogos en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario predialisis estadios 3-5. No está demostrado que su tratamiento baje la mortalidad o mejore el riesgo cardiovascular
- La resistencia a calcitriol es una PTHi persistentemente elevada >600 pg/ml x más de 6 meses.
- Si hay tendencia a la hipercalcemia deben usarse calcimiméticos y no análogos del calcitriol. La tendencia a la hipercalcemia es similar para calcitriol que para ASRVD.

Se responde:

El GEG considerará la observación realizada para definir los niveles a partir del cual se considera resistencia a calcitriol, como un nivel de PTHi persistentemente elevada >600 pg/ml por más de 6 meses. Estos niveles han sido establecidos en diferentes estudios prospectivos realizados que consideran este nivel de PTH y su duración. Además, son concordantes con los niveles recomendados actualmente por la guía KDIGO que menciona niveles de 2 a 9 veces el límite superior del método iPTH, (aproximadamente 130-600 pg/mL). Además, como se ha observado en los estudios epidemiológicos la mortalidad realmente aumenta por encima de una iPTH de 600 pg / mL.

Se incorpora la observación realizada sobre evitarse el uso de calcitriol y análogos en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario predialisis estadios 3-5.

Se considera que los pacientes que no tengan respuesta adecuada a pesar del tratamiento con calcitriol o paricalcitol se les realice paratiroidectomía. En revisiones sistemáticas se reconoce a la paratiroidectomía como efectiva en reducir mortalidad y ser más costo-efectiva que las alternativas farmacológicas como los calcimiméticos.

Sobre el uso de calcimiméticos como cinacalcet las revisiones sistemáticas son concordantes en que el tratamiento con cinacalcet tuvo poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la reducción de fracturas, sin embargo, redujo la necesidad de paratiroidectomía y el riesgo de hipercalcemia. Sobre resultados de eficacia según resultados importante pero no críticos, el uso de cinacalcet disminuyó los niveles séricos de PTH y calcio, pero tuvo poco o ningún efecto sobre los niveles de fósforo sérico.

Las diferentes agencias y reguladores de políticas de cobertura han emitido informes sobre el uso de cinacalcet donde establecen un uso restrictivo del mismo por no tener efectos sobre resultados clínicamente importantes como mortalidad, calidad de vida o trastornos óseos (dolor óseo o fracturas).

Sin embargo, la recomendación sobre el uso de calcimiméticos cuando hay tendencia a la hipercalcemia se incorporará mediante una evaluación de tecnología sanitaria donde se precisa el uso de calcimiméticos bajo las siguientes condiciones:

En pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal) con indicación de paratiroidectomía por dicha condición según guía de práctica clínica de EsSalud:

- En quienes el cirujano ha determinado que nos son aptos a paratiroidectomía (presentar nota de cirujano), o
- En quienes la realización de paratiroidectomía sea retrasada más allá de los 30 días luego de ser declarado como apto para la cirugía.

Se acepta y se modifica la recomendación a:

Nueva recomendación 7:

En pacientes con ERC estadio 5D y PTH alta o en ascenso, sugerimos sean usados los activadores no selectivos de los receptores de la vitamina D (AnSRVD) o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (ASRVD) para disminuir la PTH. Para disminuir la PTH:

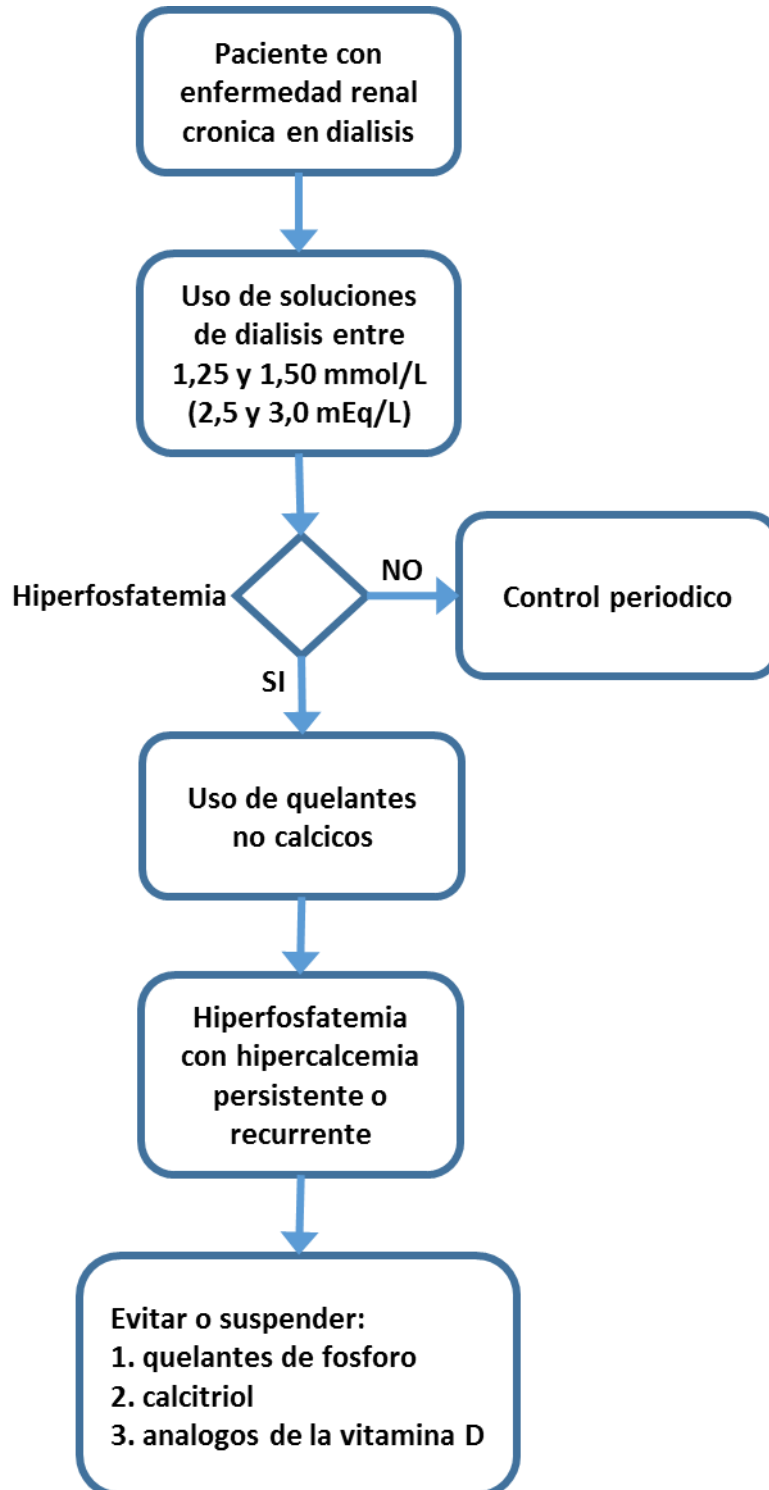
- Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada se base en los niveles séricos de calcio y fósforo y otros aspectos de la TMO – ERC.
- Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada sea calcitriol.
- Sugerimos que en caso de resistencia a calcitriol, consistente en niveles PTH>600 al uso de calcitriol (dosis máximas tolerables) después de seis meses, emplear ASRVD como paricalcitol.
- En los pacientes con HPTs y ERC 5D que presenten resistencia a fármacos de primera elección como calcitriol o paricalcitol, se recomienda realizar paratiroidectomía.
- En los pacientes con recomendación de paratiroidectomía, que tienen contraindicación para la cirugía o está retrasada más allá de los 30 días luego de ser declarado como apto para la cirugía, se sugiere el uso de calcimiméticos.
- En pacientes con HPTs a ERC 5D con tendencia al incremento de calcio sérico (0.5 mg/dL/mensual que persista al menos por dos meses) a pesar del tratamiento estándar (dieta, vitamina D o quelantes) es razonable el uso de calcimiméticos como primera elección.

- En presencia de calcificaciones vasculares sugerimos no utilizar calcitriol.
- Es razonable que la dosis de los agentes quelantes de fosfato basados y no basados en calcio se ajusten de manera que los tratamientos para controlar la PTH no comprometa los niveles de fósforo y calcio.
- Recomendamos que, en pacientes con hipercalcemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.
- Sugerimos que, en pacientes con hiperfosfatemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.
- Sugerimos que, si los niveles de PTH intacta caen por debajo del nivel inferior de los valores objetivos, los análogos de la vitamina D sean interrumpidos.

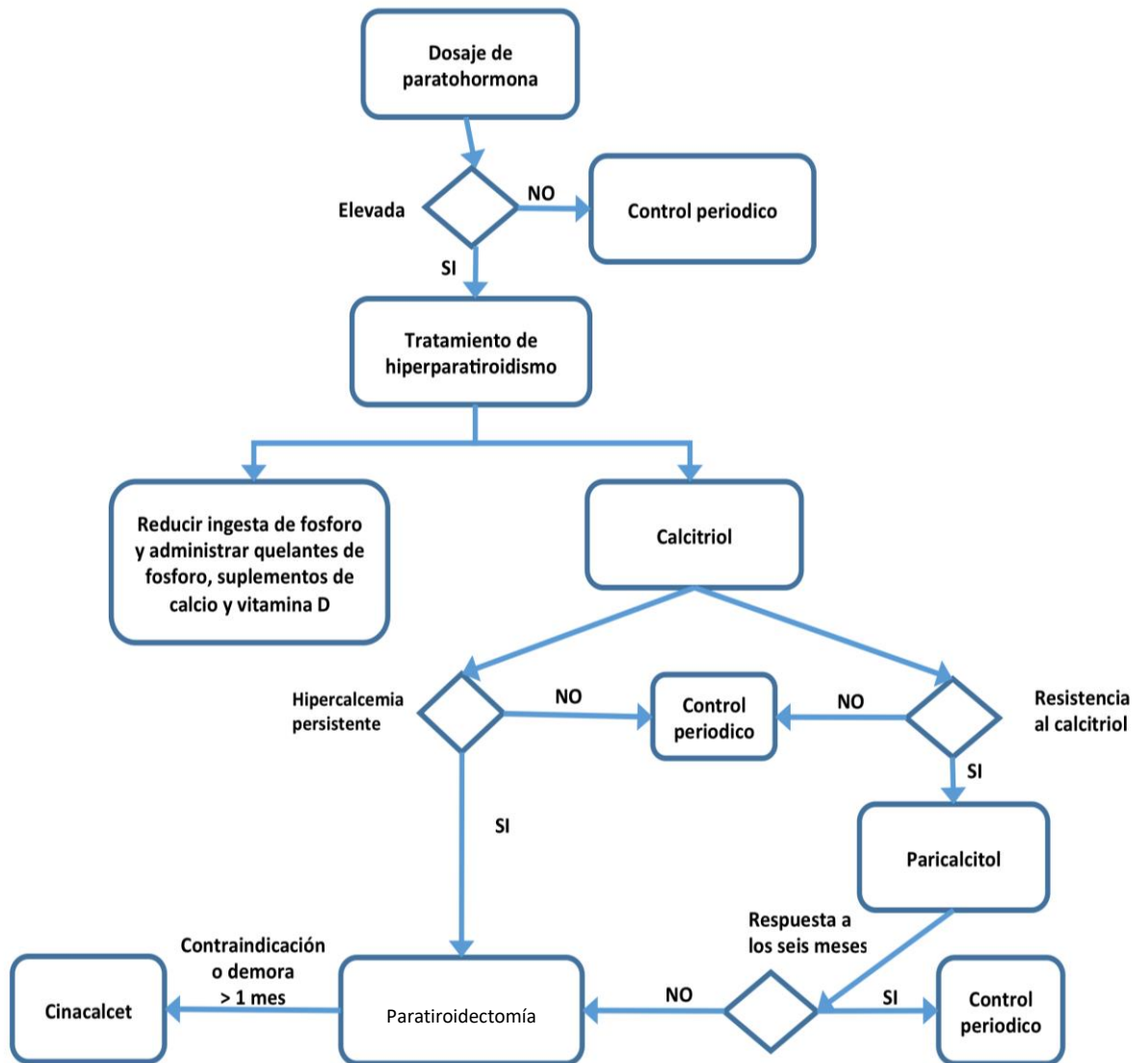
III. Resumen de la GPC

- Flujogramas de atención del paciente con TMO en la ERC

3.1 Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones bioquímicas



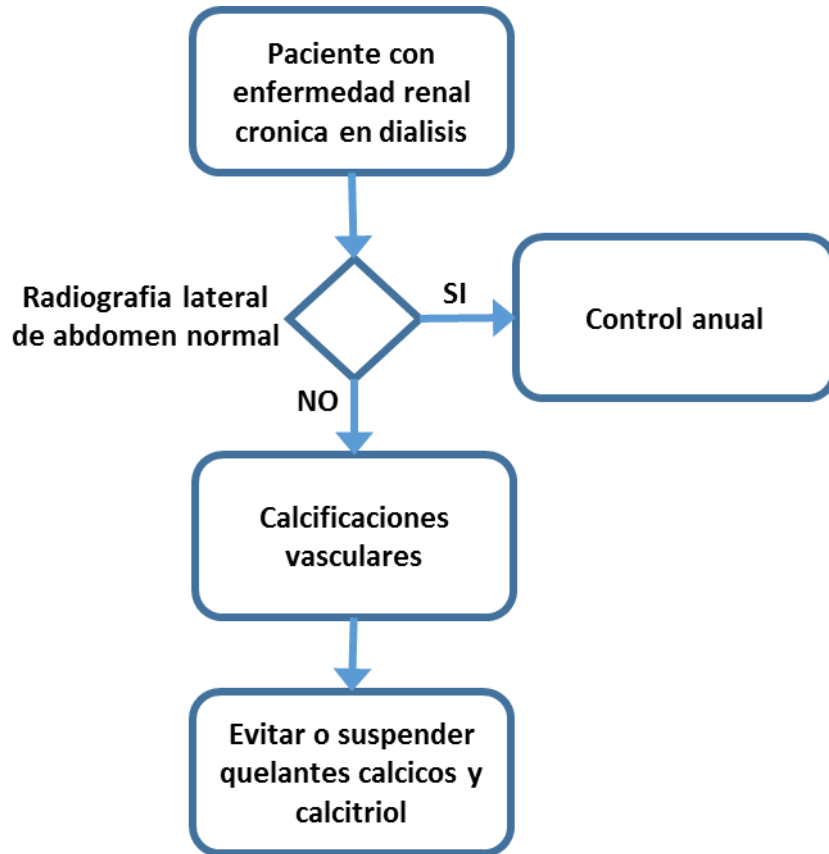
3.2 Diagnóstico y tratamiento del hiperparatiroidismo



Resistencia al calcitriol:
PTH > 600 pg/dl luego de 6 meses de tratamiento

Hipercalcemia persistente:
niveles elevados de calcio sérico corregido > 10.5 mg/dL por 6 meses

3.3 Diagnóstico y tratamiento de las calcificaciones vasculares



- **Listado completo de las recomendaciones**

Pregunta 1: ¿Qué concentrado de diálisis utilizar (en relación con sus niveles de calcio) en pacientes con enfermedad renal crónica?

RECOMENDACIÓN 1. En pacientes con ERC estadio 5D recomendamos usar una concentración de calcio en la solución de diálisis entre 1.25 y 1.50 mmol/L (2.5 y 3.0 mEq/L).
Recomendación FUERTE A FAVOR.

Pregunta 2: ¿Cuáles son los niveles de calcio y fósforo séricos objetivo en el tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?

RECOMENDACIÓN 2. En pacientes con ERC estadio 3 – 5, sugerimos mantener el nivel de fósforo sérico en rango normal. En pacientes con estadio 5D, sugerimos disminuir los niveles elevados de fósforo sérico hacia niveles de rango normal.

En pacientes con ERC estadio 3 – 5D, sugerimos mantener el calcio sérico dentro de rango normal.

Sugerimos un valor permitido de fósforo hasta 5mg/dL y para calcio hasta 10mg/dL como objetivos de tratamiento.

Recomendación CONDICIONAL A FAVOR.

Pregunta 3: ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia?

RECOMENDACIÓN 3. En pacientes con ERC estadio 3 – 5, recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia progresiva o persistente. Y en pacientes con ERC estadio 5D, recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que en la elección del agente, se tome en cuenta el estadio de la ERC, presencia de otros componentes de los DMO – ERC, terapias concomitantes y efectos colaterales.

Se recomienda el uso de quelantes no cálcicos sobre los quelantes cálcicos, debido que se asocian a un menor riesgo de mortalidad.

Recomendación FUERTE A FAVOR.

Pregunta 4: ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia mas hipercalcemia?

RECOMENDACIÓN 4. En pacientes con ERC estadios 3 – 5D e hiperfosfatemia, sugerimos suspender los quelantes de fósforo basados en calcio, así como calcitriol y/o análogos de la vitamina D en presencia de hipercalcemia persistente o recurrente. En pacientes con ERC estadios 3 – 5D e hiperfosfatemia, aun sin hipercalcemia, sugerimos suspender los agentes quelantes de fósforo basados en calcio en presencia de calcificación arterial y/o enfermedad ósea adinámica y/o si el nivel de PTH sérico está persistentemente bajo.

En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se sugiere suspender el uso de quelantes cálcicos en el caso de uso concomitante con vitamina D o análogos.

Recomendación CONDICIONAL A FAVOR.

Pregunta 5: ¿Cuál es el nivel sérico objetivo de PTH en los pacientes con enfermedad renal crónica?

RECOMENDACIÓN 5. Sugerimos que los pacientes con niveles de PTH intacta encima del límite superior normal, sean primero evaluados por hiperfosfatemia, hipocalcemia y deficiencia de vitamina D. Es razonable corregir estas anormalidades con cualquier o todas

las siguientes: Reducir la ingesta dietética de fósforo y administrar agentes quelantes de fósforo, suplementos de calcio y/o vitamina D nativa.

Recomendación CONDICIONAL A FAVOR.

Pregunta 6: ¿Con que nivel de PTH se debe iniciar tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?

RECOMENDACIÓN 6. En pacientes con ERC estadio 3-5D, sugerimos iniciar tratamiento cuando los valores de PTH se encuentren por encima de los valores objetivos.

Sugerimos que los cambios marcados en los niveles de PTH en cualquier dirección, dentro de los límites de este rango, den lugar a iniciar o cambiar la terapia para evitar la progresión a niveles fuera de este rango.

Recomendación CONDICIONAL A FAVOR.

Pregunta 7: ¿Cuál es el tratamiento farmacológico del HPT, a utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica?

RECOMENDACIÓN 7. En pacientes con ERC estadio 5D y PTH alta o en ascenso, sugerimos sean usados los activadores no selectivos de los receptores de la vitamina D (AnSRVD) o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (ASRVD) para disminuir la PTH. Para disminuir la PTH:

- Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada se base en los niveles séricos de calcio y fósforo y otros aspectos de la TMO – ERC.
- Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada sea calcitriol.
- Sugerimos que en caso de resistencia a calcitriol, consistente en niveles PTH>600 al uso de calcitriol (dosis máximas tolerables) después de seis meses, emplear ASRVD como paricalcitol.
- En los pacientes con HPTs y ERC 5D que presenten resistencia a fármacos de primera elección como calcitriol o paricalcitol, se recomienda realizar paratiroidectomía.
- En los pacientes con recomendación de paratiroidectomía, que tienen contraindicación para la cirugía o está retrasada más allá de los 30 días luego de ser declarado como apto para la cirugía por el cirujano, se sugiere el uso de cinacalcet.
- En presencia de calcificaciones vasculares sugerimos no utilizar calcitriol.
- Es razonable que la dosis de los agentes quelantes de fosfato basados y no basados en calcio se ajusten de manera que los tratamientos para controlar la PTH no comprometa los niveles de fósforo y calcio.
- Recomendamos que, en pacientes con hipercalcemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.
- Sugerimos que, en pacientes con hiperfosfatemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.
- Sugerimos que, si los niveles de PTH intacta caen por debajo del nivel inferior de los valores objetivos, los análogos de la vitamina D sean interrumpidos.

Recomendación CONDICIONAL A FAVOR.

Pregunta 8: ¿Es conveniente la paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica e HPT refractario?

RECOMENDACIÓN 8. En pacientes con ERC estadios 3 – 5D con severo hiperparatiroidismo en quienes falla la respuesta a la terapia médica (farmacológica), sugerimos la paratiroidectomía .

Recomendación CONDICIONAL A FAVOR.

Pregunta 9: ¿Qué estudio radiológico presenta mayor precisión diagnóstica en el diagnóstico de calcificación vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica?

RECOMENDACIÓN 9. En pacientes con ERC en diálisis, sugerimos que la radiografía lateral de abdomen pueda ser usada para detectar la presencia de calcificaciones vasculares, como razonables alternativas a las imágenes basadas en tomografía computada (score Kauppila).

Recomendación CONDICIONAL A FAVOR.

IV. Desarrollo de las Preguntas y Recomendaciones Basadas en la Evidencia

a. Factores de riesgo y Prevención

Para los efectos de esta guía no se consideraron preguntas de Factores de riesgo y Prevención.

b. Diagnóstico y tratamiento

b.1 DIAGNÓSTICO DE ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

PREGUNTA 1. ¿Qué concentrado de diálisis utilizar (en relación con sus niveles de calcio) en pacientes con enfermedad renal crónica?

* INTRODUCCIÓN

La diálisis fue descrita por Thomas Graham en 1854(20). Graham trabajó como químico en la Universidad de Glasgow, Edinburgo (contemporáneo con el físico Richard Bright), describiendo las características clínicas y el diagnóstico de la falla renal. Además de ser el primero en describir el proceso de separar sustancias con una membrana semi-permeable, también fue el primero en separar coloides y cristaloides usando una membrana permeable(21).

La preocupación sobre los problemas relacionados a la diálisis crónica, datan de mucho tiempo. Sokol (Los Angeles – EE UU, 1967) en una de las primeras publicaciones al respecto, nos describe los tópicos de preocupación de los primeros profesionales de la salud, relacionadas al inicio de la “era diálisis”: Anemia, neuropatía periférica, prurito, impotencia sexual, osteodistrofia renal(22). Esta última, asociada a múltiples causas pero en los últimos años, uno de los factores a considerar ha sido la concentración de calcio en la solución de diálisis(6-8).

La utilidad médica de la diálisis, se ha reconocido casi desde sus inicios; en la década de los noventas, algunas décadas después, continuaba su estudio e interés (23). A inicios del presente siglo, Malberti y Rabani (2003) proponen una concentración de calcio en la solución de diálisis, que en la actualidad se ha modificado (con todo el conocimiento y experiencia actuales) e incluso, se sugería el uso de quelantes de fósforo con bajo contenido de calcio para evitar el balance positivo del mismo(24).

A pesar de revisiones que pretendían dar la pauta, respecto al empleo de las soluciones de diálisis, de manera progresiva se va llegando a conclusiones que aún tienen vigencia: La concentración de calcio de las soluciones de diálisis deben individualizarse para tratar de conseguir un óptimo balance del calcio y el fósforo (25). Avances, ya se tenían: Soluciones de diálisis no bajas en calcio (26,27) eran contraproducentes, al causar con más frecuencia complicaciones (hipotensión intradialítica, arritmias cardiacas, etc) y como es lógico, las soluciones altas en calcio, propician las calcificaciones vasculares (complicación más temida con estas soluciones); pero, en las últimas décadas, se ha llegado a controlar mejor el metabolismo del calcio y el fósforo, con la propuesta de soluciones más individualizadas (28).

* DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

Una revisión narrativa describe la evolución de la concentración de calcio en las soluciones de diálisis (102). Las primeras soluciones tenían 2.5 mEq/l de calcio, pero al observarse casos de hipocalcemia se migro a las soluciones de 3 a 3.5 mEq/l. Al hacerse extensivo el uso de quelantes

de calcio y vitamina D empezaron a reportarse casos de hipercalcemia, lo cual junto con las recomendaciones de la guía KDIGO, hicieron que empiecen a usarse soluciones de diálisis de 2.5 a 3.0 mEq/l. Esta recomendación de KDIGO estuvo basada fundamentalmente en algunos estudios observacionales y en opinión de expertos. Posteriormente ha habido iniciativas para utilizar soluciones de diálisis con concentraciones más bajas que 2.5 mEq/l. Esta revisión narrativa describe siete estudios observacionales donde se utilizaron estas soluciones de diálisis. El estudio más grande (2070 pacientes), un estudio casos y control, reporta una asociación entre soluciones de diálisis con calcio < 2.5 mEq/l y paro cardíaco súbito (OR 2.0). Por ello, esta revisión no recomienda el uso de soluciones de diálisis con bajo calcio, especialmente en contextos en los que se usa quelantes no cálcicos.

Cao y colaboradores realizaron una revisión sistemática y meta análisis para evaluar los efectos a largo plazo en el metabolismo mineral y óseo de las soluciones de diálisis con calcio estándar (1.75 mmol/l = 3.5 mEq/l) y con calcio bajo (1.25 mmol/l = 2.5 mEq/l) en pacientes en diálisis peritoneal (103). Se seleccionaron cuatro estudios, tres de los cuales eran ensayos randomizados, con 240 pacientes en peritoneo diálisis con soluciones con concentraciones estándar de calcio y 106 pacientes con soluciones con concentraciones bajas de calcio. Después de 1 a 2 años de seguimiento, en este último grupo se describió una reducción significativa en la concentración sérica total de calcio (diferencia de medias 0.09, IC 95% 0.05 a 0.13, $p < 0.0001$) y en la concentración de calcio ionizado (diferencia de medias 0.04, IC 95% 0.02 a 0.06, $p < 0.0001$). No hubieron diferencias en las concentraciones de fósforo sérico. No se pudo hacer un meta análisis con los resultados de hormona paratiroidea intacta y de la densidad mineral ósea. Sin embargo, se observó en los diferentes estudios que luego de uno a dos años no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. La limitación de este meta análisis es que 236 de los 346 participantes pertenecen a un solo estudio, el cual no es un ensayo randomizado. Por otro lado, al ser evidencia en pacientes en diálisis peritoneal es evidencia indirecta para los pacientes en hemodiálisis (HD).

En el 2013, una revisión sistemática concluyó que en la mayoría de pacientes tratados con soluciones de diálisis con calcio de 1.5 mmol/L (3 meq/L), hubo prevención del incremento de PTH y de la disminución mineral ósea, sin incrementar el riesgo de calcificación. Podría ser prudente adicionar fósforo a la solución, para pacientes con un bajo nivel de fósforo pre-diálisis o muy bajo postdiálisis (29). Es importante considerar en este trabajo que los pacientes elegibles tuvieron sesiones de diálisis prolongadas y frecuentes (más de 5,5 horas de tres a 4 veces por semana o diarias), muy diferente de las sesiones convencionales de HD administradas en nuestra realidad.

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

En el 2015, un estudio de cohorte categorizó a las soluciones de diálisis que recibían los pacientes en alta (3.5 mEq/L), media (3 mEq/L) y baja (de 2.5 a 2.6 mEq/L) según la concentración de calcio, encontrando que el uso de soluciones de concentración ALTA fue un factor de riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular o para hospitalización relacionada a infecciones, en pacientes hemodializados (30); una cohorte retrospectiva (2015) en pacientes con ERC, halló que existían posibles problemas de seguridad asociadas con el uso por defecto de las soluciones de diálisis con calcio < 2.50 mEq/L, así como

evidencia bioquímica de pobre control de la enfermedad, a pesar de un mayor uso de la medicación. La individualización de la concentración de calcio de la solución de diálisis más que el uso predominante de las concentraciones de calcio en la solución de diálisis < 2.50 mEq/L debería ser considerada (31).

OTROS:

No recuperados.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Aplicando los criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia, se obtuvo que esta era muy baja para los desenlaces críticos de mortalidad y morbilidad (Anexo N°8).

No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

* RIESGOS/BENEFICIOS

Riesgos

El uso de soluciones de diálisis con concentraciones de calcio de 3.5 mEq/l están asociadas con hipercalcemia en los pacientes con hemodiálisis. Sin embargo, el uso de soluciones con concentraciones de calcio menores a 2.5 mEq/l puede estar asociado con episodios de muerte súbita.

Beneficios

El uso de soluciones de diálisis con concentración de calcio de 2.5 a 3.0 mEq/l puede ser más segura que soluciones de mayor o menor concentración. Existe también la hipótesis que al evitar la hipercalcemia se disminuiría el riesgo de desarrollar calcificaciones vasculares, que a su vez contribuyen a disminuir la mortalidad por causas cardiovasculares en los pacientes en hemodiálisis.

Los beneficios superan los riesgos.

* VALORES Y ACEPTABILIDAD

A favor

Las preferencias de los pacientes van en el sentido de evitar los incrementos de PTH y de la disminución de la mineralización ósea-pues estas afectan su calidad de vida y aumentan el riesgo de presentar otras calcificaciones.

En contra

Los riesgos de las complicaciones a mediano y largo plazo, causan temor entre los pacientes y actitud expectante en los profesionales de la salud.

ACEPTABILIDAD

Es probable que los pacientes en diálisis estén de acuerdo con el uso de soluciones de diálisis que reducen el riesgo de desarrollo de calcificaciones y que no afectan la mineralización ósea.

Los reportes de estudios también concuerdan que el uso de soluciones de diálisis de menor concentración de calcio en comparación con las empleadas, evitan el desarrollo de complicaciones en los pacientes.

Incertidumbre: NO.

*** USO DE RECURSOS**

El costo de las soluciones de diálisis con concentraciones de 2.5 y 3.0 mEq/L no se ha estudiado en nuestro medio. Por lo cual es importante considerar que el presupuesto necesario para implementar estas soluciones de diálisis, no se incremente para la institución.

Incertidumbre: NO.

*** FACTIBILIDAD**

En el mercado local existe una limitada oferta de soluciones de diálisis con las concentraciones de 2.5 y 3.0 mEq/L. Sin embargo, la demanda de estas soluciones es importante debido al alto número de pacientes en diálisis, por lo cual es probable que la oferta de productos se adecue a estos nuevos requerimientos.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Se requiere estudios de cohorte para conocer la seguridad de estos productos en el uso a largo plazo en los pacientes en hemodiálisis.

*** COMENTARIO FINAL**

La evidencia para el uso de soluciones de diálisis con concentraciones de 2.5 a 3.0 mEq/l en hemodiálisis es escasa y de calidad muy baja. También se cuenta con evidencia indirecta a favor en pacientes que reciben hemodiálisis larga y frecuente y en diálisis peritoneal, sin embargo, los beneficios superan los riesgos y no existe incertidumbre en la valoración de los pacientes y el uso de recursos. En ese sentido, la evaluación final es a favor de usar soluciones de diálisis de 2.5 a 3.0 mEq/l en hemodiálisis.

<p><u>RECOMENDACIÓN 1.</u></p> <p><i>En pacientes con ERC estadio 5D recomendamos usar una concentración de calcio en la solución de diálisis entre 1.25 y 1.50 mmol/L (2.5 y 3.0 mEq/L).</i></p>	<p align="center">Recomendación FUERTE A FAVOR</p>
--	---

PREGUNTA 2. ¿Cuáles son los niveles de calcio y fósforo séricos objetivo en el tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?

* INTRODUCCIÓN

La enfermedad mineral ósea (EMO) se observa en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y se define como cualquier anormalidad en el metabolismo del calcio, fósforo, paratohormona o vitamina D, anormalidad en el recambio óseo, mineralización, fuerza, crecimiento lineal y/o presencia de calcificaciones extraesqueléticas asociada a la enfermedad renal(32). La ERC conduce a la reducción de la excreción de fosfato en la orina, disminuyendo la producción endógena de 1,25 (OH)₂ vitamina D3 por los riñones y la absorción reducida del calcio dietético. Estas anormalidades llevan a una producción incrementada de paratohormona; el hiperparatiroidismo secundario resultante conduce a un estado de alto recambio óseo(33).

Evidentemente, los factores principales a tener en cuenta en los pacientes con ERC son los valores de calcio y fósforo, porque son los que inician el desequilibrio y con frecuencia, son los responsables de los desórdenes secundarios, como consecuencia de la evolución de la ERC.

* DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

No recuperadas.

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperadas.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

En el 2016, un estudio retrospectivo encontró que el “rango objetivo” de corregir calcio, fósforo y PTH intacta séricos fue de 8.4 – 10.0 mg/dL, 3.5 – 6.0 mg/dL y 60 – 240 pg/mL (tal como fue sugerido por la guía KDIGO en el 2009), respectivamente(34) reduciendo así los episodios de hiperparatiroidismo secundario y riesgo de hipercalcemia con soluciones de alta concentración de calcio y el efecto opuesto en soluciones de baja concentración de calcio; y otro estudio de cohortes del 2005, encontró la relación lineal entre mortalidad y niveles de fósforo mayor a 3.5 mg/dL, con incrementos de 0.5 mg/dL(35).

Nakai en el 2008 realizó un análisis de supervivencia con la base de datos de los pacientes en hemodiálisis de Japón (104). Se analizaron los datos de 27,404 pacientes durante un periodo de tres años. El tiempo promedio en hemodiálisis era de 8.34 años. Se tomó 9.0 a 9.9 mg/dL como valor de referencia para calcio sérico ajustado. El análisis de supervivencia muestra que por encima de este valor hay un aumento en el riesgo de muerte (calcio sérico de 10.0 a 10.9: Hazard Ratio 1.098, p=0.0129; calcio sérico ≥ 11.0; Hazard Ratio 1.243, p=0.0001), mientras que, por debajo de este valor, el riesgo de muerte no varía (valor p no significativo). Con respecto al fósforo se tomó como valor de referencia 4.0 a 4.9 mg/dL. Por encima de este valor, el riesgo de muerte aumento (fosforo sérico de 5.0 a 5.9: Hazard Ratio 1.105, p=0.0187; de 6.0 a 6.9: Hazard Ratio 1.172, p=0.0011; de 7.0 en adelante: p<0.0001), mientras que por debajo de este valor el riesgo de muerte no vario (valor p no significativo).

OTROS:

No recuperados.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Aplicando los criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia, se obtuvo que esta era muy baja para los desenlaces críticos de mortalidad y morbilidad (Anexo N°8).

No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

* RIESGOS/BENEFICIOS

Riesgos

Los desenlaces a tener en cuenta, usualmente deben ser clínicos. La monitorización de los valores séricos de calcio y fósforo, podrían ser tardíos o no evidenciarse clínicamente por diversos factores.

Beneficios

El panel concuerda que los valores objetivos de tratamiento para el calcio y fósforo sean los fisiológicos pues estos benefician al paciente y están asociados con una mayor sobrevida

Los beneficios superan los riesgos.

* VALORES Y ACEPTABILIDAD

A favor

El panel estuvo de acuerdo en que los pacientes estarían a favor de un mejor control de los valores séricos de calcio y fósforo.

En contra

La verificación de los niveles séricos de calcio y fósforo podrían retrasar el tratamiento.

ACEPTABILIDAD

Las preferencias de los pacientes es que sean tratados de forma que los niveles de calcio y fósforo sean cercanos, dentro del rango normal, según el estadio de progresión de la enfermedad, logrando con ello un mejor control de su enfermedad y así, mejorar su calidad de vida y disminuir complicaciones derivadas del tratamiento y de la misma enfermedad.

Incertidumbre: NO.

* USO DE RECURSOS

Los exámenes de laboratorio que permiten monitorear los valores de calcio, fósforo y paratohormona están disponibles en los establecimientos del sistema de salud y pueden no solo fácilmente sino de manera sostenida, ser de utilidad sin menoscabo del presupuesto dedicado a la atención del paciente.

Incertidumbre: NO.

* FACTIBILIDAD

Es posible realizar el monitoreo de los valores de calcio, fósforo y paratohormona sin complicar el normal desarrollo de la atención del paciente, con la idea de conservar los valores de los

mismos y lograr un mejor control de la enfermedad y disminuir su deterioro progresivo, producto de la evolución.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Las bases de datos analizadas en los reportes evaluados son de poblaciones específicas, Japón y EEUU; deberíamos contar con una base de datos local que permita realizar evaluaciones a largo plazo.

*** COMENTARIO FINAL**

Los valores recomendados para el calcio y fosforo proceden de análisis retrospectivos de bases de datos. En opinión del panel de expertos, estos valores son adecuados para el manejo de los pacientes y pueden estar relacionados con una mejor sobrevida.

<p><u>RECOMENDACIÓN 2.</u></p> <p><i>En pacientes con ERC estadio 3 – 5, sugerimos mantener el nivel de fósforo sérico en rango normal. En pacientes con estadio 5D, sugerimos disminuir los niveles elevados de fósforo sérico hacia niveles de rango normal.</i></p> <p><i>En pacientes con ERC estadio 3 – 5D, sugerimos mantener el calcio sérico dentro de rango normal.</i></p> <p><i>Sugerimos un valor permitido de fósforo hasta 5mg/dL y para calcio hasta 10mg/dL como objetivos de tratamiento.</i></p>	<p>Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
--	---

b.2 TRATAMIENTO DE ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

PREGUNTA 3. ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia?

*** INTRODUCCIÓN**

El fósforo inorgánico es un anión intracelular, importante en la función celular. La retención de fosfato representa una característica crítica de la fisiopatología de la enfermedad renal crónica (ERC). En general, los niveles elevados de fósforo sérico están asociados a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular o ERC (36). Aún los valores normales altos, están asociados a riesgo de enfermedad cardiovascular (37).

En pacientes con ERC, sometidos o no a diálisis, la hiperfosfatemia se asocia a alta mortalidad (38). Los valores de fósforo sérico por encima de 3.5 mg/dL, están asociados con un mayor riesgo de mortalidad (39). Un estudio en EE UU, mostró un 27% de riesgo incrementado de muerte incrementado asociado a niveles de fósforo sérico mayor o igual a 6.5 mg/dL en población que recibía diálisis crónicamente (38). Respecto a la hiperfosfatemia, Block y colaboradores,

encontró una fuerte asociación entre niveles altos de fósforo sérico (>5 mg/dL) y riesgo de muerte (con una base de datos de más de 40,000 pacientes en diálisis crónica) (39).

* DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

En el 2009 Jamal et al en una revisión sistemática determinó los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato versus los quelantes no cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares y calcificación vascular en pacientes con ERC. Se incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA). No se encontró diferencia significativa en la mortalidad cardiovascular y calcificación de las arterias coronarias, en pacientes recibiendo quelantes cálcicos comparados con los no cálcicos(40). Otra revisión sistemática en el 2011 (Navaneethan) determinó los beneficios y daños de los quelantes de fósforo en pacientes con ERC, con particular atención en los parámetros bioquímicos, morbilidad musculo-esquelética y cardiovascular, hospitalización y mortalidad. Se incluyeron sesenta estudios (entre ECAs y quasi ECAs). La intervención fue cualquier quelante de fosfato versus placebo u otro quelante de fosfato. Se halló que los quelantes de fósforo disponibles son mejores que placebo, en reducir los niveles de fósforo. Aún existe data insuficiente para determinar la superioridad de los quelantes no cálcicos en desenlaces como la mortalidad o eventos cardiovasculares. Comparado con sevelamer, los quelantes cálcicos incrementan el riesgo de hipercalcemia (41). En el 2013 Jamal, estudió los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato versus los quelantes no cálcicos, en la mortalidad de pacientes con ERC. Se identificaron 18 estudios: 15 ECAs, 2 estudios de cohorte, una cohorte retrospectiva y un estudio transversal. Se encontró que los quelantes no cálcicos de fosfato están asociados a una disminución en el riesgo de mortalidad por todas las causas comparado con los quelantes cálcicos (42). En el 2016 Patel et al estudió los efectos del sevelamer versus los quelantes cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares, hospitalización y efectos adversos en pacientes con ERC. Se incluyeron 25 estudios, entre ECAs y quasi ECAs. Se encontró que el uso del sevelamer está asociado a una disminución en el riesgo de hipercalcemia y mortalidad por todas las causas comparado con los quelantes cálcicos (43) y ese mismo año Sekercioglu et al determinó los efectos de la administración de quelantes de fósforo cálcicos y no cálcicos en la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y hospitalización en pacientes con enfermedad renal crónica. Se incluyeron 28 ECAs. Se comparó los quelantes de fósforo cálcicos y quelantes no cálcicos. Se observó mayor mortalidad global con quelantes cálcicos versus sevelamer o quelantes no cálcicos. No se halló diferencias en la mortalidad cardiovascular entre quelantes cálcicos versus no cálcicos (44).

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

En el 2013 Hill et al se estudiaron ocho pacientes con estadio 3 o 4 ERC que recibieron una dieta controlada con o sin un suplemento de carbonato de calcio (1500 mg / día de calcio) durante dos períodos de equilibrio de 3 semanas en un diseño 'cross-over' randomizado controlado con placebo. La suplementación con carbonato de calcio produjo un balance positivo de calcio, no afectó el equilibrio del fósforo y produjo sólo una modesta reducción en la excreción de fósforo en orina en comparación con el placebo. Por lo tanto, el balance de calcio positivo producido por el tratamiento con carbonato de calcio dentro de 3 semanas advierte contra su uso como quelante de fosfato en pacientes con ERC en estadio 3 o 4, si estos hallazgos pueden extrapolarse a terapia a largo plazo(45).

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

No recuperados.

OTROS:

No recuperados.

ESTUDIOS DE COSTO EFECTIVIDAD

Se han realizado varias evaluaciones económicas comparando sevelamer con los quelantes cálcicos, sin embargo, hay diferencias metodológicas entre ellas. Son cinco los estudios realizados entre el 2013 y el 2016; dos realizados en Italia (105, 106), dos en Reino Unido (107, 108) y uno en Singapur (109). En tres estudios el horizonte temporal es a largo plazo (20, 30 años o de por vida) y en dos estudios fue de 3 y 7 años. Los costos de sevelamer considerados en los diferentes estudios es más o menos similar (US\$ 0.99 a 1.01), mientras que el costo del carbonato de calcio varío un poco más (US\$ 0.03 a 0.14). Una diferencia importante es que solo en dos de los cinco estudios se tomaron en cuenta los costos de diálisis; Nguyen 2016 (109) y Thompson 2013 (108). También es relevante señalar que el resultado de sobrevida global tuvo diferentes valores entre los estudios, dependiendo del estudio que tomaron como referencia para la estimación de la eficacia. Esto pudo variar tanto como un Hazard ratio de 0.20 (Ruggeri 2014) a otro de 0.88 (Nguyen 2016).

Debido a estas características propias de cada estudio, es difícil realizar una comparación entre ellos. Una diferencia importante es la consideración o no de los costos de diálisis. Una corriente de opinión afirma que las evaluaciones económicas no deberían tomar en cuenta este costo debido a que es una decisión de cobertura financiera que ya ha sido tomada (110). Además, el alto costo de la diálisis puede hacer ver algunas intervenciones como excesivamente costosas cuando en realidad su costo aislado es mucho más bajo, lo cual llevaría a excluir tecnologías que podrían tener un impacto positivo en la salud de los pacientes. Por otro lado, otro punto de vista es que conceptualmente se entiende que una evaluación económica debe tomar en cuenta todos los costos relacionados con la tecnología que se está evaluando para tener una visión completa, por lo que no sería adecuado no considerar los costos de diálisis (111). Esto es particularmente relevante en las evaluaciones de sevelamer. El principal resultado de este quelante no cálcico es que mejora la sobrevida global de los pacientes nefropatas. Al sobrevivir más, hay un mayor consumo de servicios de diálisis, lo cual se suma al costo de por si más alto del sevelamer en comparación con el carbonato de calcio. Ello hace que la diferencia de costos entre ambas tecnologías sea aún mayor que si no consideráramos los costos de diálisis; a su vez, los estudios que consideran los costos de diálisis tendrán un ICER más alto que aquellos que no consideran este costo. Por ejemplo, podemos comparar los estudios de Thompson 2013 (108) y Bernard 2013 (107), ambos realizados en Reino Unido, con un horizonte temporal a largo plazo, el primero considera costos de medicamentos y diálisis, mientras que el segundo solo costos de medicamentos y hospitalización. Es así que Thompson reporta un ICER de £ 18,193 por año de vida ganado, mientras que Bernard reporta un ICER de £ 13,427.

Tomando en cuenta estas limitaciones, podemos observar los resultados de dos estudios relativamente similares, Nguyen 2016 (109) y Thompson 2013 (108), uno realizado en Singapur y el otro en Reino Unido. Tienen un horizonte temporal y costos considerados similares. El ICER reportado por el primero es de \$ 37,724 por QALY, mientras que para el segundo fue de \$ 29,366 por QALY. Además de las probables diferencias en algunos costos locales, hay una diferencia importante en la medida de efecto considerado en los dos estudios; RR 0.87 en el primero y HR

0.45 en el segundo. El HR de Nguyen 2016 procede del meta análisis realizado por Jamal 2013, mientras que el HR de Thompson procede de un ensayo clínico multicéntrico (INDEPENDENT-CKD 2012). Nguyen obtiene un ICER de US\$ 37,724 x QALY, mientras que Thompson US\$ 29,363 x QALY. En ambos casos es costo efectivo para la disponibilidad de pago tomada como referencia en ambas publicaciones. En el Perú, una probable disponibilidad de pago podría estar entre uno o tres PBI per capita (US\$ 6,027 y US\$ 18,081) x QALY. No es posible extrapolar los ICER de contextos diferentes al nuestro, pero nos dan una aproximación a lo que podría ser en nuestro país. Sin embargo, es posible que nuestro ICER sea menor debido al costo de los medicamentos en nuestro país. El costo del carbonato de calcio referido en los estudios es muy similar al costo en Perú (US\$ 0.03 a 0.14 vs US\$ 0.37), pero el costo de sevelamer es aproximadamente la mitad (US\$ 1.0 y 1.01 vs US\$ 0.57).

La certeza supera a la incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

*** RIESGOS/BENEFICIOS**

Riesgos

Los quelantes no cálcicos si bien se asocian a un menor riesgo de mortalidad, algunos componentes en su formulación (aluminio) pueden resultar con ciertos efectos poco benéficos al organismo.

Beneficios

El empleo de quelantes no cálcicos beneficiará a los pacientes al estar asociado a una menor mortalidad en comparación a los quelantes cálcicos. Disminuir un factor de riesgo de mortalidad en el paciente con ERC, beneficiaría su expectativa de vida global.

Los beneficios superan los riesgos.

*** VALORES Y ACEPTABILIDAD**

A favor

Los pacientes podrían aceptar ser tratados con medicamentos que contribuyan al mejor control del fósforo sérico, logrando mantener dichos valores dentro del rango de normalidad. No obstante, podrían aceptar les informen sobre las riesgos potenciales (si hubieran) del empleo de tales medicamentos.

En contra

Podría haber una resistencia inicial de los pacientes a cambiar de medicación, de quelantes cálcicos a no cálcicos, debido a encontrarse familiarizados con la medicación usual.

ACEPTABILIDAD

Los pacientes podrían aceptar que los profesionales les ayudan a controlar mejor su enfermedad y así, mejorar su calidad de vida y a largo plazo, su pronóstico.

Los profesionales de la salud trabajarían con los medicamentos que ayuden a conservar los valores de fósforo dentro de la normalidad, dependiendo para ello del estadio de la enfermedad del paciente, el empleo de medicación concomitante y los efectos colaterales de los mismos.

Incertidumbre: NO.

*** USO DE RECURSOS**

En el contexto de ESSALUD podemos estimar el incremento en el gasto en medicamentos al usar predominantemente sevelamer sobre los quelantes cálcicos. Actualmente hay aproximadamente 10,000 pacientes en diálisis. Según los reportes los especialistas nefrólogos de los diferentes Hospitales de EsSalud, el 25% desarrolla hiperfosfatemia. La dosis diaria promedio de carbonato de calcio es de 1.5 g, mientras que de sevelamer es 2.8 g. Esto significa que al año se gastaría S/ 164,250 (US\$ 50,229) en carbonato de calcio, mientras que en sevelamer se gastaría S/ 4,758,687 (US\$ 1,455,256). Es decir, habría un incremento en el gasto en medicamentos de S/ 4,594,437 (US\$ 1,405,027). Este gasto podría ser aceptable para los decisores de política en vista del beneficio en la reducción de la mortalidad.

La utilización de los recursos en la recomendación presente, podría ser objeto de evaluación periódica para determinar localmente la relación costo-efectividad, ante la ausencia de datos nacionales.

Incertidumbre: NO.

*** FACTIBILIDAD**

La implementación de la recomendación es factible puesto que el medicamento (sevelamer) se encuentra en el petitorio de medicamentos de ESSALUD.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Para determinar la variabilidad de la práctica clínica, son necesarios estudios transversales. Los estudios de cohortes, son necesarios para ir comparando la sobrevida de los diferentes esquemas y los momentos en los cuales se intervienen. Punto importante merece desarrollar estudios de costo-efectividad, para evaluar de manera real el costo de la recomendación y su implicancia económica.

*** COMENTARIO FINAL**

La calidad de la evidencia y el acuerdo generalizado de los medicamentos a emplear y sobretodo, el momento en el cual deben ser empleados, son puntos que sustentan esta recomendación. Poco probable que estudios a futuro, determinen la contraindicación de algunos fármacos y si, su empleo en diferentes dosis, así como el momento propicio para emplearlo.

<p><u>RECOMENDACIÓN 3.</u> <i>En pacientes con ERC estadio 3 – 5, recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia progresiva o persistente. Y en pacientes con ERC estadio 5D,</i></p>	<p align="center">Recomendación FUERTE A FAVOR</p>
---	---

recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que en la elección del agente, se tome en cuenta el estadio de la ERC, presencia de otros componentes de los DMO – ERC, terapias concomitantes y efectos colaterales.

Se recomienda el uso de quelantes no cálcicos sobre los quelantes cálcicos, debido que se asocian a un menor riesgo de mortalidad.

PREGUNTA 4. ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia mas hipercalcemia?

*** INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad Renal Crónica constituye un problema de salud pública que se estima, afecta más del 10% de la población mundial, con una prevalencia en incremento (46,47).

La complicación más importante de la ERC es la enfermedad cardiovascular (ECV), la cual es primariamente, la causa de muerte de estos pacientes y sobrepasa de lejos, la tasa de pacientes que requieren finalmente diálisis (48).

Las trastornos minerales y óseos (TMO) de la ERC (TMO-ERC) han sido implicados tanto en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y la osteodistrofia renal así como en la progresión de la ERC y sus complicaciones, incluyendo la ECV (38), contribuyendo significativamente al incremento de las tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC (49,50).

Los TMO-ERC son alteraciones sistémicas del metabolismo del calcio, fósforo, PTH y la vitamina D las cuales además del trastorno óseo, se relacionan a la aparición de calcificaciones cardiovasculares y de los tejidos blandos, que predisponen a la ECV en la ERC (51,52). Estas alteraciones bioquímicas son comunes en la ERC y son los indicadores primarios para el diagnóstico de TMO-ERC (53,54).

*** DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA**

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

En el siguiente párrafo se utilizará parte de la descripción de la evidencia de la pregunta N°3, debido a que varias revisiones sistemáticas también respondían a la pregunta N°4.

En el 2009 Jamal et al en una revisión sistemática determinó los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato versus los quelantes no cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares y calcificación vascular en pacientes con ERC. Se incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA). No se encontró diferencia significativa en la mortalidad cardiovascular y calcificación de las arterias coronarias, en pacientes recibiendo quelantes cálcicos comparados con los no cálcicos(40). Otra revisión sistemática en el 2011 Navaneethan et al determinó los beneficios y daños de los quelantes de fósforo en pacientes con ERC, con particular atención en los parámetros bioquímicos, morbilidad musculo-esquelética y cardiovascular, hospitalización y mortalidad. Se incluyeron sesenta estudios (entre ECAs y quasi ECAs). La intervención fue cualquier quelante de fosfato versus placebo u otro quelante de fosfato. Se halló que los quelantes de fósforo disponibles son mejores que placebo. Aún existe data insuficiente para determinar la superioridad de los quelantes no cálcicos en desenlaces como la mortalidad o

eventos cardiovasculares. Comparado con sevelamer, los quelantes cálcicos incrementan el riesgo de hipercalcemia(41). En el 2013 Jamal et al, determinó los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato versus los quelantes no cálcicos, en la mortalidad de pacientes con ERC. Se identificaron 18 estudios: quince ECAs, 2 estudios de cohorte, una cohorte retrospectiva y un estudio transversal. Se encontró que los quelantes no cálcicos de fosfato están asociados a una disminución en el riesgo de mortalidad por todas las causas comparado con los quelantes cálcicos(42). En el 2016 Patel et al determinó los efectos del sevelamer versus los quelantes cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares, hospitalización y efectos adversos en pacientes con ERC. Se incluyeron 25 estudios, entre ECAs y quasi ECAs. Se encontró que el uso del sevelamer está asociado a una disminución en el riesgo de hipercalcemia y mortalidad por todas las causas comparado con los quelantes cálcicos(43) y ese mismo año (Sekercioglu) se determinó los efectos de la administración de quelantes de fósforo cálcicos y no cálcicos en la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y hospitalización en pacientes con enfermedad renal crónica. Se incluyeron 28 ECAs. No se halló diferencias en la mortalidad cardiovascular entre quelantes cálcicos versus no cálcicos(44).

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

No recuperados.

OTROS:

No recuperados.

No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

* RIESGOS/BENEFICIOS

Riesgos

Los riesgos de no controlar la hipercalcemia manifiesta, calcificaciones arteriales y/o enfermedad ósea adinámica y/o si los niveles de PTH son persistentemente bajos, podrían estar asociados a mayor morbilidad y mortalidad, en detrimento del paciente.

Beneficios

En los pacientes, los factores de riesgo para mortalidad como hipercalcemia, son difíciles de controlar y las conductas terapéuticas que mejoran su control, podrían mostrar beneficios en el paciente.

Los beneficios superan los riesgos.

* VALORES Y ACEPTABILIDAD

A favor

El paciente apoyaría se intente un mejor control de su enfermedad y podría recibir de los profesionales los quelantes no cálcicos y que estos tomen las acciones respectivas (regular las dosis de calcitriol y/o análogos de la vitamina D en hiperfosfatemia e hipercalcemia), para

mejorar su calidad de vida a través de un mejor control de los factores agravantes de su enfermedad.

En contra

Los valores de calcio sérico, superiores al normal, son una de las complicaciones de la evolución de la enfermedad y a veces, su tratamiento y control, requiere de medicamentos que, en sinergia, puedan ayudar a tal objetivo. Los niveles persistentemente altos de calcio, fósforo y PTH séricos, así como otras evidencias de trastorno del metabolismo del calcio, deben ser individualizados según la evolución y estadio de la enfermedad.

ACEPTABILIDAD

Los pacientes con ERC en diálisis, probablemente estén de acuerdo al uso de medicamentos que reduzcan el riesgo de desarrollo de calcificaciones, su progresión y que no afecten la mineralización ósea.

Incertidumbre: NO.

*** USO DE RECURSOS**

La evaluación de uso de los recursos es similar a la descrita para la pregunta N°3.

Incertidumbre: NO.

*** FACTIBILIDAD**

La implementación de la recomendación es factible puesto que el medicamento (sevelamer) se encuentra en el petitorio de medicamentos de ESSALUD.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Por la condición clínica específica, es necesario estudios de costo efectividad, para dilucidar cuan necesario son los cambios en las alternativas terapéuticas, aplicadas a nuestro medio. Los estudios transversales, son importantes en un antes y después de la implementación de los diversos regímenes terapéuticos establecidos y los cambios probables. Será importante realizar estudios costo-efectividad para poder tomar decisiones contextualizadas a nuestra realidad.

*** COMENTARIO FINAL**

La importancia del mejor control de los factores de riesgo, al permitir un mejor control de la enfermedad, podrían beneficiar al paciente y ayudar a mejorar su calidad de vida. Los procesos asociados, deberán ser consensuados por las distintas opiniones de los actores intervinientes para la mejor decisión en beneficio del paciente.

<p><u>RECOMENDACIÓN 4.</u></p> <p><i>En pacientes con ERC estadios 3 – 5D e hiperfosfatemia, sugerimos suspender los quelantes de fósforo basados en calcio, así como calcitriol y/o análogos de la vitamina D en presencia de hipercalcemia persistente o recurrente. En pacientes con ERC</i></p>	<p align="center">Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
--	--

estadios 3 – 5D e hiperfosfatemia, aun sin hipercalcemia, sugerimos suspender los agentes quelantes de fósforo basados en calcio en presencia de calcificación arterial y/o enfermedad ósea adinámica y/o si el nivel de PTH sérico está persistentemente bajo. En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se sugiere suspender el uso de quelantes cálcicos en el caso de uso concomitante con vitamina D o análogos.

b.3 DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO

PREGUNTA 5. ¿Cuál es el nivel sérico objetivo de hormona paratiroidea en los pacientes con enfermedad renal crónica?

* INTRODUCCIÓN

Existen recomendaciones incorporadas a las unidades de diálisis, respecto a los niveles objetivos de calcio, fosfato, producto calcio-fosfato y PTH séricas. La guía de KDIGO, sugiere que las unidades de diálisis tengan por objetivo los siguientes valores: Calcio sérico de 8.5 a 10.2 mg/dL; fosfato de 3.5 a 5.5 mg/dL; producto calcio-fosfato $\leq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ y PTH intacta (PTHi) de 150 a 300 pcg/mL(46). Estos estudios y recomendaciones, fueron obtenidos de una base de datos (48). Datos más actuales han confirmado los anteriores y nuevos análisis estadísticos se han adicionado (49,50).

* DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

En el 2015 (Palmer) evaluó el supuesto que el efecto de los medicamentos sobre los parámetros bioquímicos en pacientes con enfermedad renal crónica están correlacionados con la mortalidad general y mortalidad cardiovascular. Se incluyeron 32 ECAs. Se comparó quelantes de fósforo, cinecalcet, componentes de la vitamina D, bifosfonatos, calcitonina, placebo o manejo estándar. Se halló que los efectos de los medicamentos en los niveles séricos de hormona paratiroidea están correlacionados de manera débil e imprecisa con la mortalidad de pacientes con ERC. Coeficiente de correlación negativa: -0.64 (-0.85 a -0.15)(57).

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

En el 2014, un estudio de cohortes (58) presentó el trabajo de una institución de hemodiálisis de los Estados Unidos (DaVita Inc). Se excluyeron pacientes en diálisis peritoneal o con datos incompletos. Se evaluó la mortalidad por todas las causas. Encontraron que comparados con los pacientes que mantuvieron sus niveles de PTH intacta (PTHi) mayores de 300 pg/ml, los pacientes cuya PTHi disminuyó de 300 a un valor entre 150-300 pg/ml no mostraron un menor riesgo de mortalidad (HR 1.03, IC 95% 0.99-1.08). Se observó disminución en la mortalidad en aquellos pacientes que teniendo niveles de PTHi menores de 150 pg/ml, experimentaron un

incremento a un valor entre 150-300 pg/ml (HR 0.94, IC 95% 0.9-0.99) y en el 2015, otro estudio de cohortes (59) describió pacientes con enfermedad renal crónica mayores de 18 años, de 227 centros de diálisis de 20 países europeos. Se excluyeron pacientes que no contaban con datos iniciales. Se evaluó la mortalidad por todas las causas. Se encontró que en los pacientes con PTH dentro del rango 168-764 pg/ml, el incremento o disminución del nivel sérico de PTH no guarda asociación significativa con el riesgo de mortalidad. Por el contrario, en pacientes con PTH por debajo de 168 pg/ml, el incremento en los valores séricos de PTH se encuentra asociado con un menor riesgo de mortalidad.

OTROS:

No recuperados.

No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

*** RIESGOS/BENEFICIOS**

Riesgos

Los riesgos de no mantener los niveles objetivos de PTH, tendrían impacto en la morbi-mortalidad del paciente con ERC, no de manera aislada y si, dentro del contexto del manejo general de la enfermedad de fondo.

Beneficios

El panel concuerda que se debería mantener los valores objetivos de tratamiento para la PTH por ser de beneficio para el pronóstico del paciente.

Los beneficios superan los riesgos.

*** VALORES Y ACEPTABILIDAD**

A favor

Los pacientes estarán de acuerdo a que se actúe para el mejor control de la enfermedad y a mejorar el pronóstico de vida. La indicación terapéutica y su aceptación dependen de muchos factores, pero se relacionan con un mejor entendimiento de la enfermedad y las alternativas terapéuticas.

En contra

Los niveles anómalos de PTH sérica, así como su pobre relación con la mortalidad del paciente pueden llevar a cuestionar su “mejor” control, considerando que son datos que deben analizarse dentro de un contexto de control global de la enfermedad.

ACEPTABILIDAD

Los pacientes tendrán mejor aceptación a sus tratamientos conocedores que un mejor control de los niveles séricos de PTH mejorará el control de su enfermedad y disminuirá la evolución de la enfermedad. En estadios tempranos, la reducción en la ingesta de alimentos con alto contenido en fósforo ayuda a controlar mejor a éste y el nivel de PTH. Estadios de enfermedad más avanzados, la alternativa terapéutica estará racionalizada por el mejor coadyuvante farmacológico.

La guía KDIGO concuerda que con el control de PTH, junto con el control de las alteraciones del calcio, fósforo y vitamina D séricos, evitan el desarrollo de complicaciones en los pacientes.

Incertidumbre: NO.

*** USO DE RECURSOS**

La evaluación del uso de los recursos dependerá de las opciones de tratamiento farmacológico, las cuales serán evaluadas más adelante en esta Guía.

Incertidumbre: SI.

*** FACTIBILIDAD**

Es factible el empleo de la recomendación, pues el mejor control de los valores de PTH séricos, beneficiarían un mejor control de la enfermedad en el paciente. Importante que el presupuesto asignado al tratamiento para lograr los niveles objetivos y el bienestar del control de la enfermedad del paciente, sea evaluado periódicamente.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Son necesarios estudios transversales para generar hipótesis efectivas que permitan estudiar de manera más específica los riesgos y beneficios de un mejor control de la PTH y establecer recomendaciones basadas en costo-efectividad y pronóstico de los pacientes.

*** COMENTARIO FINAL**

Los pacientes y los profesionales responsables de la atención deberían generar nueva información sobre este tópico a partir del seguimiento de sus cohortes de pacientes, para a futuro reevaluar esta Recomendación.

<p><u>RECOMENDACIÓN 5.</u></p> <p><i>Sugerimos que los pacientes con niveles de PTH intacta encima del límite superior normal, sean primero evaluados por hiperfosfatemia, hipocalcemia y deficiencia de vitamina D. Es razonable corregir estas anormalidades con cualquier o todas las siguientes: Reducir la ingesta dietética de fósforo y administrar agentes quelantes de fósforo, suplementos de calcio y/o vitamina D nativa.</i></p>	<p align="center">Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
--	--

PREGUNTA 6. ¿Con que nivel de hormona paratiroidea se debe iniciar tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?

*** INTRODUCCIÓN**

Los trastornos minerales y óseos asociados a la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) comprometen el metabolismo del calcio, fósforo, PTH y la vitamina D de manera sistémica (51,52).

En pacientes en diálisis, es importante mantener los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH intacta (PTHi) dentro del rango de la normalidad. Una revisión narrativa del 2015, sugirió que el rango dentro del cual se debe hallar la PTHi sérica era: En estadios 5D, entre 100 – 300 pg/mL; para lograr este objetivo, recomendaba que se inicie la medicación si el paciente presenta un valor PTHi sérica por encima del rango de 200 – 300 pg/mL; si el valor es menor de 150 pg/mL, se sugería suspender la medicación; adicionalmente, la paratiroidectomía estaría indicada si el valor de PTHi sérica estaba persistentemente elevada (60-62).

* DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

En el 2011, una revisión sistemática (63) valoró la calidad de la evidencia para la asociación entre los niveles de fósforo sérico, calcio y hormona paratiroidea con el riesgo de muerte, mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales en pacientes con enfermedad renal crónica. Se incluyeron 47 estudios de cohortes. Se midió los niveles séricos al inicio de la diálisis en ocho cohortes, al momento del trasplante renal en tres cohortes y al inicio de la enfermedad renal crónica en dos cohortes. De trece estudios que calcularon los riesgos de mortalidad en función de los niveles bioquímicos: seis estudios los tomaron antes del inicio del estudio, seis utilizaron el promedio de los valores durante el seguimiento y uno al finalizar el estudio. No se encontró asociación significativa entre mortalidad por todas las causas y el nivel sérico de hormona paratiroidea: RR por cada incremento de 100 pg/ml 1,01 (IC 95%: 1,00 – 1, 02)

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

En el 2011, Floege (64) en una cohorte prospectiva, reportó los resultados del tratamiento de centros de diálisis de once países (*European Fresenius Medical Care*). Se excluyeron pacientes con historia de paratiroidectomía, uso de cinacalcet; así como los pacientes que permanecieron en el estudio por menos de tres meses. Se midió la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular. Se halló que el riesgo de mortalidad en función de la concentración basal de PTHi presentó forma de U. Considerando los valores de PTH entre 150-300 pg/ml como rangos de referencia: Los pacientes con niveles de PTHi mayores de 600 pg/ml presentaron dos veces mayor riesgo de mortalidad (HR 2.10, IC 95% 1.62-2.73). Los pacientes con niveles de PTHi menores a 75 pg/ml presentaron también mayor riesgo de mortalidad (HR 1.46, IC 95% 1.17-1.83).

En el 2013, una cohorte retrospectiva (65) reportó los resultados del tratamiento a pacientes mayores de 18 años con ERC – 5D, de un centro de diálisis (DaVita). Se excluyeron los pacientes con data incompleta o pérdidas en el seguimiento. Se calculó el riesgo de Mortalidad por todas las causas. Se encontró que en los pacientes en diálisis peritoneal, los niveles basales de PTH no son un factor de riesgo para mortalidad por todas las causas. En los pacientes tributarios de hemodiálisis, niveles séricos de PTH mayores a 600 aumentan el riesgo de mortalidad: de 600 a 700 pg/mL HR 1.11 (IC 95% 1.02-1.21), mayor de 700 pg/mL HR 1.21 (IC 95% 1.12-1.31).

En el 2014, otro estudio de cohorte prospectiva (66), estudió pacientes con ERC sometidos a diálisis (Nishinomiya). Se excluyeron pacientes con neoplasias, pacientes con alta función renal residual y pacientes con diálisis estable. Se evaluó la Mortalidad cardiovascular. Se encontró que en comparación con los pacientes que presentaban valores séricos basales de PTHi entre 60 y 240 pg/mL, la muerte por causa cardiovascular ocurre con mayor frecuencia en pacientes con PTHi mayores de 240 pg/mL o menores de 60 pg/mL (p de curva de Kaplan Meier = 0.0028).

Finalmente, en el 2015 (59) en otra cohorte prospectiva, se evaluaron pacientes con enfermedad renal crónica mayores de 18 años, de 227 centros de diálisis de 20 países europeos. Se excluyeron pacientes que no contaban con datos iniciales. Se midió el riesgo de Mortalidad por todas las causas. Se evidenció que en comparación con los pacientes que presentaban valores séricos basales de PTH entre 168 y 674 pg/mL, aquellos que presentaban valores menores o mayores presentan mayor riesgo de mortalidad. De esta manera:

PTH menor de 168 pg/mL: HR 1.17 (IC 95% 1.02-1.33)

PTH mayor de 674 pg/mL: HR 1.39 (IC 95% 1.13-1.72)

OTROS:

No recuperados.

Existe cierto grado de incertidumbre, pero no sobre la calidad de la evidencia.

* RIESGOS/BENEFICIOS

Riesgos

Debido a la enfermedad de fondo, los riesgos de no conservar el nivel sérico de la PTH dentro del rango de normalidad, contribuye de manera adversa a la regulación de hormonas y electrolitos en el organismo.

Beneficios

El mejor control (no solo de la PTH) de las hormonas y electrolitos a nivel sérico, relacionadas a la ERC, contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente, disminuyendo la morbilidad, la mortalidad y favoreciendo la atención integral de calidad del paciente.

Los beneficios superan los riesgos.

* VALORES Y ACEPTABILIDAD

A favor

Los profesionales de salud, preferirían que los niveles de PTH sean controlados, de ser posible, dentro de rangos de normalidad y lograr un mejor control de la enfermedad. En diversas y específicas situaciones, estos niveles si no son cercanos a la normalidad, pueden ser lo suficientemente permitidos como para aceptarlo para el mejor control de la enfermedad del paciente y que este apoye la acción implementada.

En contra

Los pacientes podrían mostrar disconformidad a las múltiples tomas de muestra de sangre para el monitoreo de los valores séricos de PTH, más por el malestar que produce el procedimiento.

Adicionalmente, el curso crónico de la enfermedad de fondo, produce en el paciente la sensación de sufrimiento que podría determinar una actitud negativa hacia el monitoreo.

ACEPTABILIDAD

Los pacientes y los profesionales de salud tendrían mejor aceptación a brindar y recibir los tratamientos con los que un mejor control de los niveles séricos de PTH beneficiará a ambos: Brindar mejor tratamiento y presentar una mejor evolución de enfermedad.

Incertidumbre: SI.

*** USO DE RECURSOS**

La evaluación del uso de los recursos dependerá de las opciones de tratamiento farmacológico, las cuales serán evaluadas más adelante en esta Guía.

Incertidumbre: NO.

*** FACTIBILIDAD**

En el mercado local existen los medicamentos para mejorar el control y la evolución de la enfermedad de los pacientes.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

No existen a nivel local y/o regional estudios sobre los niveles de PTH y su relación a mejor control de enfermedad. Sería necesario estudios transversales para generar hipótesis a partir de lo conocido hasta el momento con lo cual, se podría plantear estudios analíticos (cohortes o casos y controles) para evaluar la eficacia del mejor control de la PTH.

*** COMENTARIO FINAL**

La evidencia muestra la factibilidad del mejor control de la enfermedad sobre diversos electrolitos y hormonas. La evolución dependerá de la respuesta del paciente y sobretodo, de la mejor y actualizada información que se pueda tener para la mejor toma de decisiones.

<p><u>RECOMENDACIÓN 6.</u></p> <p><i>En pacientes con ERC estadio 3-5D, sugerimos iniciar tratamiento cuando los valores de PTH se encuentren por encima de los valores objetivos.</i></p> <p><i>Sugerimos que los cambios marcados en los niveles de PTH en cualquier dirección, dentro de los límites de este rango, den lugar a iniciar o cambiar la terapia para evitar la progresión a niveles fuera de este rango.</i></p>	<p align="center">Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
---	--

b.4 TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO***PREGUNTA 7. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico del HPT a utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica?****** INTRODUCCIÓN**

Desde el siglo pasado, el interés de cómo la ERC afecta el normal funcionamiento en el organismo del calcio, fósforo y metabolismo óseo, es una preocupación(67) que con los años ha ido creciendo y se ha aclarado mejor, con los recientes procedimientos diagnósticos y conceptos actuales(68).

Estudios diversos, han demostrado la creciente prevalencia de la enfermedad renal crónica (46), dentro de la cual, los trastornos minerales y óseos (TMO) están cobrando gran importancia para la investigación, por su prevalencia y su severidad (69). En los últimos años, el hiperparatiroidismo ha cobrado importancia capital en el deterioro del estado de salud del paciente con ERC; incluso se han estudiado los factores de riesgo para la aparición del HPT (70), que ha llevado a ensayos clínicos para encontrar la mejor alternativa terapéutica al respecto (71,72).

*** DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA****REVISIONES SISTEMÁTICAS:**

En el 2013 Duranton (73) evaluó la asociación entre el uso de cualquier tipo de vitamina D y el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo. Se incluyeron 14 estudios de cohorte, siete prospectivos y siete retrospectivos. Se comparó Vitamina D versus placebo o no tratamiento. Encontró que los pacientes con hiperparatiroidismo que reciben vitamina D disminuyeron su riesgo de mortalidad ($p=0.011$). Por cada 100 pg/ml de incremento de los niveles de PTH, el grupo que recibió vitamina D presentó una reducción del 16% en la mortalidad (RR 0.84, IC 95% 0.73-0.96). En el 2014 Ballinger (74) evaluó los beneficios y daños del cinacalcet en pacientes adultos con enfermedad renal crónica y niveles elevados de PTH. Se incluyeron 18 ensayos clínicos aleatorizados. Se comparó cualquier agente calcimimético [cinacalcet HCl (AMG-073, NPS R-467 or NPS R-568)] más terapia convencional versus placebo o terapia convencional con no tratamiento. Encontró que la terapia con cinacalcet no disminuyó la mortalidad por todas las causas (RR 0.97, IC 95% 0.89-1.05). Sin embargo, previno la hipercalcemia (RR 0.23, IC 95% 0.05-0.97). En el 2016 Cai (75) evaluó la eficacia y seguridad del paricalcitol versus los activadores no selectivos del receptor de la vitamina D. Se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados. Se comparó Paricalcitol más tratamiento convencional versus activador no selectivo del receptor de la vitamina D (calcitriol y alfa calcidol) más tratamiento convencional. No encontró diferencia en mortalidad por todas las causas (OR 4.40, IC 95% 0.2-95.46), calcificación vascular (OR 4.25, IC 95% 0.76-23.81), ni episodios de hipercalcemia (OR 1.33, IC 95% 0.53-3.35) así como en disminuir el nivel de PTH y en el mismo año, Sekercioglu (76) comparó la eficacia del cinacalcet versus el tratamiento estándar (dieta restringida en fósforo, vitamina D y quelantes de fósforo) en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica. Se incluyó 24 ensayos clínicos aleatorizados. Se evaluó la eficacia de Cinacalcet; encontró que el Cinacalcet no redujo la mortalidad cardiovascular (OR 0.95, IC 95% 0.84-1.07), ni la mortalidad por todas las causas (RR 0.96, IC 95% 0.89-1.04) no asociado a la edad media, nivel sérico de PTH, duración

del tratamiento y porcentaje que recibió diálisis, con episodios de hipocalcemia (RR 6.0, IC 95% 3.65 – 9.87).

Así, en 2015 el IETSI aprueba el uso de paracalcitol en paciente que resistentes a calcitriol mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°006 SDEPF- y OTS-DETS IETSI-2015 Seguridad y Eficacia del paricalcitol en comparación con otros medicamentos en el tratamiento del Hiperparatiroidismo Secundario en Pacientes con Enfermedad Renal Estadio 5 en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis o diálisis peritoneal y resistente a Calcitriol. El dictamen menciona que a pesar que la evidencia es escasa y de baja calidad, paracalcitol constituiría una opción terapéutica en los pacientes con HPT secundario a ERC estadio final y resistente a calcitriol.

Sobre el uso de calcimiméticos como cinacalcet las revisiones sistemáticas son concordantes en que el tratamiento con cinacalcet tuvo poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la reducción de fracturas, sin embargo, redujo la necesidad de paratiroidectomía y el riesgo de hipercalcemia. Sobre resultados de eficacia según resultados importante pero no críticos, el uso de cinacalcet disminuyó los niveles séricos de PTH y calcio, pero tuvo poco o ningún efecto sobre los niveles de fósforo sérico.

Asimismo, en 2017 el IETSI aprueba el uso de Cinacalcet mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°050 SDEPF- y OTS-DETS IETSI-2017 Eficacia y Seguridad del uso de cinacalcet en el tratamiento de pacientes con Hiperparatiroidismo Secundario en Pacientes con Enfermedad Renal Estadio V en terapia sustitutiva renal. El dictamen menciona que el tratamiento con cinacalcet tuvo poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la reducción de fracturas, sin embargo, redujo la necesidad de paratiroidectomía y el riesgo de hipercalcemia; en ese sentido, el uso de cinacalcet puede generar mayor beneficio que riesgos en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal) con indicación de paratiroidectomía, en quienes se ha determinado que no son aptos a paratiroidectomía; o en quienes la realización de paratiroidectomía sea retrasada más allá de los 30 días luego de ser declarado como apto para la cirugía por el cirujano.

Es importante resaltar que para los pacientes que no tengan respuesta adecuada a pesar del tratamiento con calcitriol o paricalcitol se les realice paratiroidectomía. En revisiones sistemáticas se reconoce a la paratiroidectomía como efectiva en reducir mortalidad y pudiera ser más costo-efectiva que las alternativas farmacológicas como los calcimiméticos (115,116).

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

No recuperados.

OTROS:

No recuperados.

ESTUDIOS DE COSTO EFECTIVIDAD

Debido a que el paricalcitol tiene un costo más elevado que los activadores no selectivos del receptor de la vitamina D, es que se han desarrollado evaluaciones económicas para conocer su costo efectividad. Lorenzoni ha publicado recientemente una revisión sistemática de los estudios de costo efectividad de medicamentos para el manejo del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica (112). En la comparación de paricalcitol con los activadores no selectivos reportó dos estudios, uno realizado en el contexto de Estados Unidos y otro en el contexto del Reino Unido. Ambos estudios consideran todos los costos relevantes asociados con la intervención, incluida la hemodiálisis. En la medición de los resultados, ambos estudios reportan que Paricalcitol logra ahorrar un mayor número de QALYs. Esta estimación se basa en estudios descriptivos, lo cual es una limitación en la confianza en los resultados, pues en la revisión sistemática de Cai ya descrita, solo se encontró reportes de mortalidad en los ensayos clínicos revisados, concluyendo que no habían diferencias entre ambos medicamentos; no hubo evidencias sobre eventos cardiovasculares y con respecto a indicadores metabólicos (valores séricos de calcio, fósforo, paratohormona e hipercalcemia) no hubieron diferencias significativas (75). La evaluación realizada en Estados Unidos describe que el paricalcitol es dominante (menos costo y más efectivo) con respecto a la alternativa. Para el Reino Unido, paricalcitol es costo efectivo con un ICER de £ 6,933/QALY.

En el 2016, Menezes et al reporto una evaluación costo efectividad de paricalcitol y calcitriol desde la perspectiva del Sistema Único de Salud de Brasil (113). El estudio considero todos los costos relacionados a la atención, incluida la hemodiálisis. En relación a la efectividad, tomo un estudio descriptivo de una cohorte de pacientes para estimar las probabilidades del modelo. Para ese contexto, el paricalcitol es costo efectivo con un ICER de US\$ 3,167.58/año de vida.

Un estudio realizado en Ecuador ha evaluado el impacto presupuestal de utilizar paricalcitol o calcitriol en el manejo del hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica (114). El estudio consideró todos los costos asociados a la atención sanitaria, a excepción de los costos de hemodiálisis. Como ya hemos discutido previamente, los análisis económicos que no incluyen los costos de la hemodiálisis favorecen al paricalcitol pues los modelos dan mayor sobrevida al grupo que recibe este medicamento y por tanto recibe más sesiones de hemodiálisis. El costo de paricalcitol utilizado en el estudio fue de US\$ 31.25, mientras que en Perú es aproximadamente US\$ 24.83. El costo de calcitriol vía oral en el estudio fue de US\$ 0.21; en Perú este costo es de US\$ 0.04. El estudio concluye que el uso de paricalcitol ahorra gastos en relación al calcitriol, hasta US\$ 32,414 en una perspectiva de cinco años. La generalización de estos datos a nuestro contexto debe ser tomado con cuidado, debido a que no se incluyeron los gastos de hemodiálisis y a que utilizaron costos de calcitriol cinco veces mayor que el costo en nuestro país.

Con la evidencia disponible es difícil generalizar el costo efectividad y los ahorros reportados en estas evaluaciones económicas a nuestro contexto. Aunado a la evidencia de una revisión sistemática que no hay diferencias entre calcitriol y paricalcitol, consideramos que la terapia de primera línea para el manejo del hiperparatiroidismo es calcitriol.

En relación a la costoefectividad (CE) del cinacalcet, una RS sobre estudios de costoefectividad de tratamiento en pacientes con HPTs a ERC mostró un amplio rango de la razón de la costoefectividad incremental para el uso de cinacalcet más terapia estándar frente a terapia estándar sola desde 5506 hasta 377.777 USD por AVAC (Años de Vida Ajustados por Calidad). Además de que el cinacalcet tenía una probabilidad superior al 50% de ser un tratamiento

rentable en los escenarios y países donde se desarrollaron las evaluaciones económicas (Japón, Italia, Portugal, Suiza, república Checa) (117). Sin embargo, no se reportaron datos de costo-efectividad para países de bajos o medianos ingresos o de población latinoamericana. Además, en estudios individuales de CE del uso de cinacalcet para tratar el HPTs severo demostró que es probable que sea rentable sólo para aquellos que no pueden someterse a cirugía paratiroidea por razones médicas o personales. Con razones de costo-efectividad incremental (ICER) del cinacalcet para aquellos que eran elegibles para la cirugía de \$ 352.631 por QALY ganado y para los que no eran elegibles a cirugía de \$ 21.613 por QALY ganado (118).

No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

*** RIESGOS/BENEFICIOS**

Riesgos

Los riesgos de no mantener los niveles objetivos de PTH, tendrán impacto en la morbi-mortalidad del paciente con ERC, el mejor control de su enfermedad y la alteración de las diversas vías de control del metabolismo del calcio, fósforo y otros componentes del metabolismo mineral y óseo. Se infiere de ello que los riesgos son no contar con la medicación apropiada, que esta no tenga la respuesta que se espera o ambas. También, los riesgos pudieran ser los eventos adversos que generen el uso de los medicamentos propuestos, aunque su probabilidad de aparición sea baja es un riesgo importante.

Beneficios

El panel concuerda que el mejor control del nivel sérico de la PTH (nivel de hormona 'target' u objetivo) beneficiará al paciente, controlando mejor las vías metabólicas alteradas, dentro de la evolución de la enfermedad y sobretodo, mejorará el nivel de vida de los pacientes con ERC sometidos a diálisis. Siempre, el beneficio de una buena respuesta, se analiza desde los puntos de vista de los pacientes y los profesionales que los atienden.

Los beneficios superan los riesgos.

*** VALORES Y ACEPTABILIDAD**

A favor

Los pacientes estarían de acuerdo a un mejor control de su enfermedad debido que sus niveles séricos de PTH al ser llevados a valores dentro de rango de normalidad, mejorarían el mejor control de calcio y fósforo séricos, y con ello mejoría de su pronóstico de vida.

En contra

El pobre control o no control de los niveles de PTH sérica, perjudican al paciente, por el riesgo de repercutir en una mala evolución de la enfermedad (por la hipercalcemia, la calcificación vascular) y deterioro de su calidad de vida. También los pacientes pudieran presentar potenciales eventos adversos que puedan limitar la preferencia hacia un medicamento determinado. Asimismo, la paratiroidectomía conlleva riesgos intrínsecos de los procedimientos quirúrgicos, que pudieran ser ponderados por los pacientes.

ACEPTABILIDAD

Los pacientes y los profesionales de la salud que los atienden, tendrán mejor aceptación al tratamiento y a emplearlos, respectivamente, conocedores que ello beneficia al mejor control de su enfermedad, al contribuir al mejor nivel sérico de PTH. Estadios diversos de enfermedad, plantean el reto de individualizar el mejor coadyuvante farmacológico.

Incertidumbre: NO.

*** USO DE RECURSOS**

El costo de los fármacos empleados para el mejor control del nivel sérico de PTH, significan un incremento en el presupuesto para el sostenimiento del tratamiento en el tiempo, al menos demostrado (77) o controversial (78,79) en otros países. El uso de Paricalcitol y cinacalcet pueden elevar el gasto en medicamentos y con ello el impacto presupuestal en la institución, sin embargo, el uso óptimo según las indicaciones contenidas en los dictámenes aprobados por IETSI pudieran asegurar que el beneficio neto supere el gasto futuro.

Incertidumbre: NO.

*** FACTIBILIDAD**

En nuestro medio y en el mercado regional existe una amplia variedad de fármacos que ayudan al mejor control de la PTH, lo cual aseguraría una medida coadyuvante para el control del calcio, fósforo y la misma PTH asegurando el mejor tratamiento al paciente. Tanto el paciente como el profesional responsable de la atención, abogarán por el mejor control de la PTH, pero el sustento del empleo de dichos fármacos podría realizarse de manera que estos sean empleados de manera escalonada y racional.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Las publicaciones que evalúan el uso de recursos son consensos o estudios de simulación ('Uso de recursos'). Son necesarios los estudios analíticos frente a la ausencia de ensayos clínicos que demuestren el mayor 'peso' del control de la PTH y con ello, la necesidad de corroborar dicha observación con ECA. Igualmente, debe ser investigada la relación del hiperparatiroidismo y la mortalidad y cómo es afectada por la desnutrición. Es necesario estudios transversales con los AnSRVD.

*** COMENTARIO FINAL**

La 'generación' de evidencia apoyaría el empleo de fármacos para el control de la PTH.

<p><u>RECOMENDACIÓN 7.</u></p> <p><i>En pacientes con ERC estadio 5D y PTH alta o en ascenso, sugerimos sean usados los activadores no selectivos de los receptores de la vitamina D (AnSRVD) o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (ASRVD) para disminuir la PTH. Para disminuir la PTH:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada se base en los niveles séricos de calcio y fósforo y otros aspectos de la TMO – ERC.</i> 	<p align="center">Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
--	--

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada sea calcitriol.</i> • <i>Sugerimos que en caso de resistencia a calcitriol, consistente en niveles PTH>600 al uso de calcitriol (dosis máximas tolerables) después de seis meses, emplear ASRVD como paricalcitol.</i> • <i>En los pacientes con HPTs y ERC 5D que presenten resistencia a fármacos de primera elección como calcitriol o paricalcitol, se recomienda realizar paratiroidectomía.</i> • <i>En los pacientes con recomendación de paratiroidectomía, que tienen contraindicación para la cirugía o está retrasada más allá de los 30 días luego de ser declarado como apto para la cirugía por el cirujano, se sugiere el uso de cinacalcet.</i> • <i>En presencia de calcificaciones vasculares sugerimos no utilizar calcitriol.</i> • <i>Es razonable que la dosis de los agentes quelantes de fosfato basados y no basados en calcio se ajusten de manera que los tratamientos para controlar la PTH no comprometa los niveles de fósforo y calcio.</i> • <i>Recomendamos que, en pacientes con hipercalcemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.</i> • <i>Sugerimos que, en pacientes con hiperfosfatemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.</i> • <i>Sugerimos que, si los niveles de PTH intacta caen por debajo del nivel inferior de los valores objetivos, los análogos de la vitamina D sean interrumpidos.</i> 	
--	--

PREGUNTA 8. ¿Es conveniente la paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica?

*** INTRODUCCIÓN**

El hiperparatiroidismo (HPT) secundario es un trastorno común en la ERC(46,47). Los pacientes diagnosticados de HPT secundario pueden sufrir de una pobre calidad de vida, fracturas, enfermedad cardiovascular y muerte(51,52).

Actualmente, los médicos especialistas nefrólogos tratan la enfermedad con el objetivo de contrarrestar directa o indirectamente la función de la PTH usando quelantes de fósforo (con o sin calcio), activadores de los receptores de vitamina D y calcimiméticos (81). Sin embargo, existen pacientes con ERC que no responden al tratamiento médico y requieren de intervención quirúrgica (paratiroidectomía) para así prevenir la calcifilaxia (82).

*** DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA**

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

En el 2016 Chen (83) valoró el efecto de la paratiroidectomía versus el tratamiento médico sobre la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario (refractario o no al tratamiento médico). Se incluyeron 13 estudios de cohorte. Halló que los pacientes sometidos a paratiroidectomía presentaron una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas (HR 0.72, IC 95% 0.62-0.84) y en la mortalidad cardiovascular (HR 0.72, IC 95% 0.62-0.84). Las limitaciones en la revisión sistemática fueron: revisión de cohortes, el 'grupo comparador' no fue bien definido en los estudios, la mortalidad entre los diferentes tipos de paratiroidectomía no fue evaluada y los efectos adversos de la paratiroidectomía, tampoco fueron evaluados, con un seguimiento muy corto.

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

No recuperados.

OTROS:

No recuperados.

Existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

* RIESGOS/BENEFICIOS

Riesgos

Los riesgos de la paratiroidectomía como la hipocalcemia, parálisis de las cuerdas vocales, edema de cuello y seroma, pueden presentarse(84).

Beneficios

El planteamiento de una paratiroidectomía implica un recurso, sino último, de gran relevancia para el tratamiento de la ERC. Las técnicas modernas de paratiroidectomía tanto total como parcial, han contribuido a que dicha intervención sea mejor planteada.

Los beneficios superan los riesgos.

* VALORES Y ACEPTABILIDAD

A favor

Los pacientes podrían estar de acuerdo a que su tratamiento sea básicamente médico, por los riesgos y temores que existe a toda intervención quirúrgica, pero no estarían en contra que se intervenga quirúrgicamente para poder controlar mejor su enfermedad.

En contra

Los riesgos de la paratiroidectomía y las complicaciones derivadas de ella, son argumentos en contra para que sea indicado por el profesional responsable de la atención y para que el paciente no lo piense como 'último recurso'.

ACEPTABILIDAD

Los pacientes y los profesionales de la salud tendrán mejor aceptación tanto para aceptar como para indicar el tratamiento quirúrgico, si la evolución es tórpida a pesar de un adecuado planteamiento y cumplimiento del tratamiento médico.

Incertidumbre: SI.

* USO DE RECURSOS

El costo de la intervención quirúrgica se evalúa frente al tratamiento médico, la mala evolución e incremento en medicación poco útil para el control de la enfermedad, evaluando de manera objetiva si significa o no un incremento en el presupuesto necesario. El incremento de procedimientos de paratiroidectomía pudiera incrementar el uso de recursos tanto por el procedimiento per se como por las complicaciones derivadas del mismo.

Incertidumbre: NO.

* FACTIBILIDAD

En el medio local existen los suficientes recursos (humanos y económicos) como para asegurar que la intervención sea bien realizada, dependiendo el éxito de la misma la respuesta del paciente y la oportunidad de la misma.

Incertidumbre: NO.

* BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

Los estudios transversales son escasos en la literatura y se necesitan para generar hipótesis que permitan estudiar de manera más específica los riesgos y beneficios de la intervención quirúrgica.

* COMENTARIO FINAL

Hay evidencia de baja calidad frente a la paratiroidectomía. Pero una decisión oportuna y un seguimiento apropiado, podrían beneficiar al paciente específico que requiere este tratamiento.

<p><u>RECOMENDACIÓN 8.</u></p> <p><i>En pacientes con ERC estadios 3 – 5D con severo hiperparatiroidismo en quienes falla la respuesta a la terapia médica (farmacológica), sugerimos la paratiroidectomía.</i></p>	<p>Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
--	---

b.5 DIAGNÓSTICO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR

PREGUNTA 9. ¿Qué estudio radiológico presenta mayor precisión diagnóstica en la calcificación vascular de los pacientes con enfermedad renal crónica?

*** INTRODUCCIÓN**

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte del paciente con ERC(85). La calcificación vascular (CaV) es uno de los factores de riesgo independientes asociado con la ECV y la mortalidad(86-88). Evidencia temprana reveló una elevada prevalencia de CaV en adultos jóvenes en hemodiálisis crónica comparado a la población general de la misma edad, indicando la influencia de los factores de riesgo relacionados a la ERC en el desarrollo de CaV(89).

Existe gran evidencia que la presencia de CaV y la rigidez vascular se asocian con un aumento de la mortalidad, pero su presencia no es siempre evidente clínicamente al lado del paciente. Hay muchos métodos que ahora se utilizan para evaluar la calcificación, dependiendo de su disponibilidad y rendimiento para emplearlos(90).

*** DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA**

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

No recuperados.

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

En el 2009, Ogawa(91) presentó un estudio transversal, retrospectivo que incluyó 63 pacientes. Los pacientes fueron aquellos sometidos a hemodiálisis de la Unidad de Diálisis del hospital Hidaka (Japón). Se midió un score de calcificación de la arteria aorta (AoACS) usando radiografía de tórax y se comparó con el volumen de calcificación de la arteria aorta (AoACV) usando tomografía computarizada multicorte. Se encontró que la AoACS se correlacionó ‘altamente’ con AoACV ($r=0.635$, $p<0.001$). En el 2013, Breznik(92) publicó un estudio transversal, prospectivo que incluyó a 28 pacientes. Se incluyeron a pacientes en hemodiálisis de la University Clinical Centre Maribor, Eslovenia. Se midió el score de calcificación de la aorta abdominal (AACS) usando radiografía lumbar lateral y el score simple de calcificación vascular (SVCS) usando radiografía de pelvis y mano y se comparó con el score de calcificación de la arteria coronaria (CACS) usando tomografía computarizada multicorte. Se encontró una correlación positiva de Spearman entre CACS y: AACS ($p < 0.001$), SVCS de pelvis ($p < 0.001$) y SVCS de mano ($p < 0.004$), respectivamente.

OTROS:

No recuperados.

No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

*** RIESGOS/BENEFICIOS**

Riesgos

Los riesgos de no diagnosticar las calcificaciones vasculares son incremento de la ECV y de la mortalidad del paciente con ERC; pero, los riesgos de emplear de manera innecesaria los distintos exámenes diagnósticos deben ser considerados sobre el paciente. Es posible que solo estadios avanzados de calcificación sean detectados con mayor frecuencia que estadios tempranos (93), con lo cual la exposición a la radiación no sería tan favorable en el análisis de riesgo-beneficio.

Beneficios

Es innegable que el diagnóstico precoz de la CaV ayudaría a disminuir la mortalidad (cardiovascular y por todas las causas) en el paciente con ERC. El empleo de mejores y rendidores métodos diagnósticos, han demostrado ser de gran ayuda en el tratamiento del paciente con ERC y la evolución de su enfermedad.

Los beneficios superan los riesgos.

* VALORES Y ACEPTABILIDAD

A favor

Los pacientes estarán a favor de ser sometidos a los distintos métodos diagnósticos para demostrar si son portadores de CaV. De igual forma, los profesionales de la salud estarán de acuerdo en ofrecer de manera precoz, a los pacientes que se sospeche sean portadores de CaV, a métodos diagnósticos de mejor y de mayor rendimiento.

En contra

Los pacientes esperan que su ECV sea prevenida o identificada lo más precoz posible. No será tan aceptado exámenes muy riesgosos y en etapas avanzadas (con signos clínicos evidentes) donde la posibilidad de revertir la lesión o impedir su progresión sea mínima. Continúa siendo indispensable una buena relación médico-paciente.

ACEPTABILIDAD

Los pacientes y los profesionales de la salud tendrán mejor aceptación a las pruebas diagnósticas conocedores que un mejor y precoz diagnóstico beneficiará al paciente y por ende, al mejor control de la enfermedad. En estadios tempranos, el diagnóstico es lo ideal. En etapas avanzadas, aún son de utilidad para plantear el pronóstico. En el Anexo 11, se puede encontrar el score original de Kauppila para poder detectar la calcificación de la aorta abdominal en la radiografía lateral de abdomen(93).

Incertidumbre: NO.

* USO DE RECURSOS

El costo de las pruebas diagnósticas puede ser asumido por la entidad prestadora del servicio de salud sin menoscabo del presupuesto empleado para tal fin.

Incertidumbre: NO.

* FACTIBILIDAD

Existe en nuestro medio los profesionales y los recursos suficientes para poder realizar de manera exitosa todo el proceso.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Son necesarios los estudios transversales para generar hipótesis efectivas que permitan plantear la oportunidad y costo-efectividad de las pruebas diagnósticas a realizar.

*** COMENTARIO FINAL**

Existe evidencia escasa, pero de calidad, sobre las pruebas diagnósticas a emplear y si clínicamente puede predecirse a quienes y en qué momento.

<p><u>RECOMENDACIÓN 9.</u></p> <p><i>En pacientes con ERC en diálisis, sugerimos que la radiografía lateral de abdomen pueda ser usada para detectar la presencia de calcificaciones vasculares, como razonables alternativas a las imágenes basadas en tomografía computada (score Kauppila).</i></p>	<p>Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
---	---

V. Plan para la actualización de la GPC

Para el proceso de actualización de la presente GPC, se tuvo como modelo el plan de actualización del Sistema Nacional de Salud de España(94), y esta se realizará cada 3 años. Los pasos descritos son los siguientes:

- **Valoración de la necesidad de actualización de las GPC**

Se revisará los siguientes aspectos:

- Los aspectos que deben tenerse en cuenta para considerar necesaria la actualización de una GPC: Nueva evidencias relevantes que aparecen, opinión de expertos, de los usuarios y contexto clínico.
- Necesariamente cada TRES años y de manera excepcional, no MAS DE CINCO años.
- Los tipos de actualización pueden realizarse: Completa, parcial, sin modificaciones y la valoración del retiro de la GPC.

- **El proceso de actualización de una guía de práctica clínica**

Se tiene en cuenta:

- Decidir la actualización de la GPC: A través de un monitoreo o por el lapso determinado.
- Analizar la caducidad de la información, los recursos y el tiempo disponible, la experiencia y la metodología empleada.
- Se considera las siguientes etapas: Búsqueda bibliográfica; evaluación crítica y síntesis; actualización de las recomendaciones; revisión externa; registro de las etapas y los cambios y la publicación de la GPC final.
- Determinar los participantes y la toma de decisiones en el proceso, según el tipo de actualización y la institución a realizarla.
- Evitar los potenciales conflictos de intereses.

- **Herramientas y recursos metodológicos para la actualización de guías de práctica clínica**

Para viabilizar la actualización considerar:

- La búsqueda que se realiza focalizada, a partir de los avisos de alarma de novedades del tema de los depositarios de GPC, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos de calidad 'grandes'.
- Basar la búsqueda en los términos que más produjeron resultados en la elaboración original o de guías similares ya actualizadas (fuente de evidencia).
- Emplear gestores bibliográficos y especialistas en análisis y búsqueda bibliográfica.

- **Edición de la actualización de una GPC**

Debe considerar:

- La GPC ACTUALIZADA debe permitir identificar los cambios, independiente del tipo de actualización y formato.

- **Evaluación de los procesos de actualización de GPC**

El último paso permite:

- Evaluar el proceso de actualización desde la necesidad hasta el formato final.
- Evaluar los resultados del proceso desde la evidencia añadida, las recomendaciones nuevas o las modificadas y el rendimiento del proceso de actualización (tiempo-coste).

VI. Plan para evaluación y monitoreo de la GPC

La evaluación y monitoreo de la GPC se llevará a cabo con los siguientes indicadores:

- Porcentaje anual de pacientes con Hiperparatiroidismo secundario controlado.
- Porcentaje anual de paciente con calcificaciones vasculares.
- Porcentaje anual de pacientes con indicación de uso de Paricalcitol según el anexo N°1 de condiciones de uso del dictamen N°006-2015 de IETSI y que reciben Paricalcitol.
- Porcentaje anual de pacientes con indicación de uso de Cinacalcet según el anexo N°1 de condiciones de uso del dictamen N°050-2017 de IETSI y que reciben Cinacalcet.
- Porcentaje anual de pacientes con falla a terapia médica (farmacológica) que recibieron paratiroidectomía.

VII. Referencias

1. Lin Zhang, Wei Zhang, Lingling Zhang, Danping Tian, Li Li. Associations of Undergoing a Routine Medical Examination or Not with Prevalence Rates of Hypertension and Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. **Int. J. Environ. Res. Public Health** (2016), 13(7), 628.
2. Costa K, Tavares N, Mengue S, Pereira M, Malta D. Obtenção de medicamentos para hipertensão e diabetes no Programa Farmácia Popular do Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** (2016), 25(1), 33-44.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. **Am J Kidney Dis.** (2003) Oct; 42(4 Suppl 3):S1-201.
4. **SOCIEDAD PERUANA DE NEFROLOGIA.** Guía Clínica para el Tratamiento de las Alteraciones del Metabolismo Óseo Mineral en la Enfermedad Renal Crónica (2010) (Visitado: <http://www.spn.pe/guias.php>)
5. **MINSA.** Documento Técnico: “Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica”. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Calidad en Salud. (2015).
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group (2009). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). **Kidney International** (2009); 76 (Suppl 113): S1–S130.
7. Peñalba A, Alles A, Aralde A, Carreras R, Del-Valle E, Forrester M, Mengarelli C, Negri A, Rosa-Diez G, Tirado S, Urtiaga L, Slatopolsky E, Cannata-Andia J, Sellares V. (2010) Consenso metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Introducción y capítulo I. Metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica estadio 3–5. **Diálisis y Trasplante.** (2010) Vol. 31. Núm. 03. Julio – Septiembre.
8. Bellorin E y SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGIA E HIPERTENSION (SLANH). (2013) Comité de Metabolismo Mineral y Óseo et al. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. **Nefrología (Madr.)** (2013) vol.33, suppl.1
9. Fukagawa, M., Yokoyama, K., Koiwa, F., Taniguchi, M., Shoji, T., Kazama, J. J., Komaba, H., Ando, R., Kakuta, T., Fujii, H., Nakayama, M., Shibagaki, Y., Fukumoto, S., Fujii, N., Hattori, M., Ashida, A., Iseki, K., Shigematsu, T., Tsukamoto, Y., Tsubakihara, Y., Tomo, T., Hirakata, H., Akizawa, T., CKD-MBD Guideline Working Group and Japanese Society for Dialysis Therapy (2013), Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. **Therapeutic Apheresis and Dialysis,** (2013) 17: 247–288. doi: 10.1111/1744-9987.12058.
10. Grupo de expertos de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante (SEDYT), Sociedad Española de Diálisis y Trasplante, Vitoria-Gasteiz, España (2010). Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD). **Dial Traspl.** ; 32(3):108–118.
11. MINSA. Documento Técnico: “Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica”. Dirección General de Salud de las Personas. **Dirección de Calidad en Salud.** (2015).

12. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann H; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ** (2008) Apr 26; 336(7650):924-6.
13. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann H; GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians?. **BMJ** (2008); 336:995.
14. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist G, Liberati A, Schünemann H; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. **BMJ** (2008) May 10; 336 (7652):1049-51.
15. Schünemann H, Oxman A, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist G, Williams J, Kunz R, Craig J, Montori V, Bossuyt P, Guyatt G; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. **BMJ** (2008) May 17; 336(7653):1106-10.
16. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist G, Schünemann H; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. **BMJ** (2008) May 24; 336(7654):1170-3.
17. Jaeschke R, Guyatt G, Dellinger P, Schünemann H, Levy M, Kunz R, Norris S, Bion J; GRADE Working Group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. **BMJ** (2008) Jul 31; 337:a744.
18. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Oxman AD, Savovic J, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**. (2011); 343:d5928.
19. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med Res Methodol**. (2007) Feb 15; 7:10.
20. Graham T. The Bakerian lecture: Osmotic force. **Philos Trans R Soc London** (1854); 144:177-228. [Acceso el 21 de Junio del 2016] (Disponible de: <http://rstl.royalsocietypublishing.org/content/144/177.full.pdf+html>).
21. Graham T. Liquid diffusion applied to analysis. **Philos Trans R Soc London** (1861); 151:183-224. [Acceso el 21 de Junio del 2016] (Disponible de: <http://rstl.royalsocietypublishing.org/content/151/183.full.pdf+html>).
22. Sokol A, Gral T, Rubini M. Some Medical Problems of Chronic Hemodialysis. **California Medicine** (1967); September; 107 – 3; 236 – 246.
23. Hakim R, Cohen J, Harrington J, Kassirer J, Madias N. Assessing the adequacy of dialysis. **Kidney International** (1990); Vol. 37, pp. 822—832.
24. Malberti F, Ravani P. The choice of the dialysate calcium concentration in the management of patients on haemodialysis and haemodiafiltration. **Nephrol Dial Transplant** (2003); 18 [Suppl 7]: vii37–vii40.
25. Toussaint N, Cooney P, Kerr P. Review of dialysate calcium concentration in Hemodialysis; **Hemodialysis International** (2006); 10:326–337.
26. Drüeke T, Touam M. Calcium balance in haemodialysis—Do not lower the dialysate calcium concentration too much (con part). **Nephrol Dial Transplant** (2009); 24: 2990–2993.

27. Pun P, Horton J, Middleton J. Dialysate Calcium Concentration and the Risk of Sudden Cardiac Arrest in Hemodialysis Patients. **Clin J Am Soc Nephrol.** (2013); May 7; 8(5): 797–803.
28. Langote A, Ahearn M, Zimmerman D. Dialysate Calcium Concentration, Mineral Metabolism Disorders, and Cardiovascular Disease: Deciding the Hemodialysis Bath. **Am J Kidney Dis** (2015); Aug; 66(2):348-58
29. Zimmerman D, Nesrallah G, Chan T, Copland M, Komenda P. Dialysate Calcium Concentration and Mineral Metabolism in Long and Long-Frequent Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis for a Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guideline. **Am J Kidney Dis.** (2013); 62(1):97-111.
30. Hyung Wook Kim, Su-Hyun Kim, Young Ok Kim, Dong Chan Jin, Ho Chul Song. Impact of Dialysate Calcium Concentration on Clinical Outcomes in Incident Hemodialysis Patients. **Medicine** (2015); 94(40):e1694.
31. Brunelli S, Sibbel S, Do T, Cooper K, Bradbury B. Facility Dialysate Calcium Practices and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Hemodialysis: A Retrospective Observational Study. **Am J Kidney Dis** (2015); Oct; 66(4):655-65.
32. Bernuy J, Gonzales GF. Metabolismo mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sobre su fisiopatología y morbimortalidad. **Rev Peru Med Exp Salud Publica** (2015); 32(2):326-34.
33. Roe S. Guidelines for the management of CKD Mineral Bone Disease. **National Health Service**; September (2015)
34. Yamada S, Ueki K, Tokumoto M, Suehiro T, Kimura H. Effects of Lowering Dialysate Calcium Concentration on Mineral and Bone Disorders in Chronic Hemodialysis Patients: Conversion from 3.0 mEq/L to 2.75 mEq/L. **Ther Apher Dial.** (2016) Feb; 20(1):31-9.
35. Kestenbaum B. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. **J Am Soc Nephrol** (2005) 16: 520-528.
36. Dhingra R, Sullivan L, Fox C, Wang T, D'Agostino R. **Arch Intern Med.** (2007);167:879-885.
37. Foley R, Collins A, Herzog C, Ishani A, Kalra P. Serum Phosphorus Levels Associate with Coronary Atherosclerosis in Young Adults. **J Am Soc Nephrol.** (2009) Feb; 20(2): 397–404.
38. Block G, Klassen P, Lazarus J, Ofsthun N, Lowrie E. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. **J Am Soc Nephrol.** (2004) Aug; 15(8):2208-18.
39. Kestenbaum B, Sampson J, Rudser K, Patterson D, Seliger S. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. **J Am Soc Nephrol.** (2005) Feb; 16(2):520-8.
40. Jamal S, Fitchett D, Lok C, Mendelssohn D, Tsuyuki R. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. **Nephrol Dial Transplant** (2009) 24: 3168–3174.
41. Navaneethan S, Palmer S, Vecchio M, Craig J, Elder G, Strippoli G. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews** (2011), Issue 2. Art. No.: CD006023.
42. Jamal S, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn D, Chatterley T. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. **Lancet.** (2013) Oct 12; 382(9900):1268-77.

43. Patel L, Bernard L, Elder G. Sevelamer versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Clin J Am Soc Nephrol** (2016) Feb 5; 11(2):232-44.
44. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz J, Nesrallah G, Longo C. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **PLoS ONE** (2016) 11(6): e0156891.
45. Hill K, Martin B, Wastney M, McCabe G, Moe S. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. **Kidney Int.** (2013) May; 83(5): 959–966.
46. Coresh J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Kidney Dis.** (2003) Jan; 41(1):1-12.
47. Coresh J, Selvin E, Stevens L, Manzi J, Kusek J. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. **JAMA.** (2007) Nov 7; 298(17):2038-47.
48. Keith D, Nichols G, Gullion C, Brown J, Smith D. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. **Arch Intern Med.** (2004) Mar 22; 164(6):659-63.
49. Danese M, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman K. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. **Clin J Am Soc Nephrol.** (2008) Sep; 3(5):1423-9.
50. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. **Kidney Int.** (2011) Jul; 80(1):112-8.
51. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. **J Am Soc Nephrol.** (2009) Jul; 20(7):1453-64.
52. Kalantar-Zadeh K1, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. **Kidney Int.** (2006) Aug; 70(4):771-80.
53. Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager P, Miskulin D. Impact of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in a large dialysis network. **Am J Kidney Dis.** (2007) Feb;49(2):257-66.
54. Young E, Albert J, Satayathum S, Goodkin D, Pisoni R. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. **Kidney Int.** (2005) Mar; 67(3):1179-87.
55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). **Kidney Int** (2009); 76 (Suppl 113): S1–S130.
56. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. **Am J Kidney Dis.** (1998) Apr; 31(4):607-17.
57. Palmer S, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig J, Macaskill P. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** (2015) Dec; 66(6):962-71.

58. Streja E, Hsin-YiWang, Wei Ling Lau, Molnar M, Kovesdy C. Mortality of combined serum phosphorus and parathyroid hormone concentrations and their changes over time in hemodialysis patients. **Bone** (2014). 61; 201–207.
59. Fernández-Martín J, Martínez-Cambor P, Dionisi M, Floege J, Ketteler M. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. **Nephrol Dial Transplant.** (2015) Sep; 30(9):1542-51.
60. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T et al for CKD-MBD Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. **Therapeutic Apheresis and Dialysis** (2013); 17(3):247–288.
61. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. **Am J Kidney Dis** (2003) 42:S1-S202, (suppl 3).
62. Eunah Hwang, Bum Soon Choi, Kook-Hwan Oh, Young Joo Kwon, Gheun-Ho Kim. Management of chronic kidney disease–mineral and bone disorder: Korean working group recommendations. **Kidney Res Clin Pract** (2015) 34; 4–12.
63. Palmer S, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig J. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **JAMA** (2011) Mar 16; 305(11):1119-27.
64. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. **Nephrol Dial Transplant.** (2011) Jun; 26(6):1948-55.
65. Rhee C, Molnar M, Lau W, Ravel V, Kovesdy C. Comparative mortality-predictability using alkaline phosphatase and parathyroid hormone in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. **Perit Dial Int.** (2014) Nov-Dec; 34(7):732-48.
66. Hasuike Y, Oue M, Hamahata S, Kimura T, Fukao W. Serum levels of intact parathyroid hormone is a prognostic indicator of dialyzed patients: the Nishinomiya study. **Ther Apher Dial.** (2014) Aug; 18(4):334-9.
67. Kleeman C, Bernstein D. Chronic renal failure. Its effect on calcium, phosphorus and osseous metabolism unified approach. *Calif Med.* (1961) Jun; 94:335-8.
68. Wei Y, Lin J, Yang F, Li X, Hou Y. Risk factors associated with secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. **Exp Ther Med.** (2016) Aug; 12(2):1206-1212. Epub 2016 Jun 8.
69. Vikrant S, Parashar A. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in patients with chronic kidney disease: A study from a tertiary care hospital in India. **Indian J Endocrinol Metab.** (2016) Jul-Aug; 20(4):460-7.
70. Vasco R, Moyses R, Zatz R, Elias R. Furosemide Increases the Risk of Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. **Am J Nephrol.** (2016); 43(6):421-30.
71. Ahmadi F1, Aghajanzadeh P, Yazdi HR, Maziar S, Gatmiri SM. The relationship between total mass and blood supply of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Saudi J Kidney Dis Transpl.** (2016) Mar; 27(2):263-9.

72. Jiang Y, Zhang J, Yuan Y, Zha X, Xing C. Association of Increased Serum Leptin with Ameliorated Anemia and Malnutrition in Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients after Parathyroidectomy. **Sci Rep.** (2016) Jun 16; 6:27918.
73. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daurès J-P, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Am J Nephrol.** (2013); 37(3):239-48.
74. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GFM. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. **Cochrane Database Syst Rev.** (2014); (12):CD006254.
75. Cai P, Tang X, Qin W, Ji L, Li Z. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Int Urol Nephrol.** April (2016); 48(4):571-84.
76. Sekercioglu N, Busse JW, Sekercioglu MF, Agarwal A, Shaikh S, Lopes LC, et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Ren Fail.** July (2016);38(6):857-74.
77. Nuijten M, Roggeri D, Roggeri A, Novelli P, Marshall T. Health economic evaluation of paricalcitol[®] versus cinacalcet + calcitriol (oral) in Italy. [corrected]. **Clin Drug Investig.** (2015) Apr;35(4):229-38.
78. Lorenzoni V, Trieste L, Turchetti G. The cost-effectiveness of drug therapies to treat secondary hyperparathyroidism in renal failure: a focus on evidence regarding paricalcitol and cinacalcet. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.** (2015); 15(4):611-24.
79. Belozeroff V, Chertow G, Graham C, Dehmel B, Parfrey P, Briggs A. Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial. **Value Health.** (2015) Dec; 18(8):1079-87.
80. Goldsmith D, Covic A, Vervloet M, Cozzolino M, Nistor I. Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement **Nephrol. Dial. Transplant.** (2015) 30 (5): 698-700.
81. Barreto F, de Oliveira R, Oliveira R, Jorgetti V. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. **Expert Opin Pharmacother** (2011); 12:2627-40.
82. Ozdemir A, Altay M, Celebi A, Mavis O. Literature review in the treatment of calciphylaxis: A case with uncontrolled and severe secondary hyperparathyroidism. **Caspian J Intern Med.** (2016) Winter; 7(1):57-60.
83. Chen L, Wang K, Yu S, Lai L, Zhang X, Yuan J, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. **Ren Fail.** August (2016); 38(7):1050-8.
84. Meltzer C, Klau M, Gurushanthaiah D, Titan H, Meng D, Radler L, Sundang A. Risk of Complications after Thyroidectomy and Parathyroidectomy: A Case Series with Planned Chart Review. **Otolaryngol Head Neck Surg.** (2016) Sep; 155(3):391-401.
85. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **Am J Kidney Dis** (1998); 32: S112-S119.

86. Chiu Y, Adler S, Budoff M, Takasu J, Ashai J, Mehrotra R. Coronary artery calcification and mortality in diabetic patients with proteinuria. **Kidney Int** (2010); 77: 1107-1114.
87. Block G, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel D. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. **Kidney Int** (2007); 71: 438-441.
88. Roe P, Wolfe M, Joffe M, Rosas S. Inflammation, coronary artery calcification and cardiovascular events in incident renal transplant recipients. **Atherosclerosis** (2010); 212: 589-594.
89. Goodman W, Goldin J, Kuizon B, Yoon C, Gales B. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. **N Engl J Med** (2000); 342: 1478-1483.
90. Eddington H, Sinha S, Kalra P. Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review. **J Ren Care.** (2009) Mar; 35 Suppl 1:45-50.
91. Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, Fujiu A, Matsuda A, Ito K, et al. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. **Hemodial Int.** July (2009); 13(3):301-6.
92. Breznik S, Ekart R, Hren M, Ruprecht M, Balon BP. Radiographic assessment of vascular calcification, aortic pulse wave velocity, ankle-brachial index and fibroblast growth factor-23 in chronic hemodialysis patients. **Ther Apher Dial.** August (2013); 17(4):378-83.
93. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma P, Krzesinski J. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. **Nephrol Dial Transplant** (2008) 23: 4009–4015.
94. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. **Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS**; (2009). Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2007/02-01.
95. **The ADAPTE Collaboration** (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Disponible en: <http://www.g-i-n.net>.
96. **AGREE Next Steps Consortium** (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version]. Recuperado el 10 de Noviembre del 2015, de: <http://www.agreetrust.org>.
97. Norris S, Holmer H, Burda B, Ogden L, Fu R. Conflict of Interest Policies for Organizations Producing a Large Number of Clinical Practice Guidelines. **PLoS ONE.** (2012) 7(5): e37413. doi:10.1371/journal.pone.0037413
98. Levey A, Stevens L, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. **Am J Kidney Dis.** (2009) Mar; 53(3 Suppl 3):S4-16.
99. Sanabria A, Rigaua D, Rotaache R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. **Aten Primaria.** (2015); 47(9):48---55.
100. Vikrant S, Parashar A. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in patients with chronic kidney disease: A study from a tertiary care hospital in India. **Indian J Endocr Metab** (2016); 20:460-7.
101. Carroll M, Schade D. A Practical Approach to Hypercalcemia. **Am Fam Physician** (2003); 67:1959-66.

102. McGill RL, Weiner DE. Dialysate Composition for Hemodialysis: Changes and Changing Risk. *Semin Dial.* 2017 Jan 8;
103. Cao X-Y, Zhou J-H, Cai G-Y, Ding R, Tang L, Wu D, et al. Long term effects on mineral and bone metabolism by low versus standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):2031–7.
104. Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, et al. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial.* 2008 Feb;12(1):49–54.
105. Panichi V, Rosati A, Di Giorgio A, Scatena A, Bigazzi R, Grazi G, et al. A pharmacoeconomic analysis of phosphate binders cost-effectiveness in the RISCAVID study. *Blood Purif.* 2015;39(1–3):174–80.
106. Ruggeri M, Bellasi A, Cipriani F, Molony D, Bell C, Russo D, et al. Sevelamer is cost effective versus calcium carbonate for the first-line treatment of hyperphosphatemia in new patients to hemodialysis: a patient-level economic evaluation of the INDEPENDENT-HD study. *J Nephrol.* 2015 Oct;28(5):593–602.
107. Bernard L, Mendelssohn D, Dunn E, Hutchison C, Grima DT. A modeled economic evaluation of sevelamer for treatment of hyperphosphatemia associated with chronic kidney disease among patients on dialysis in the United Kingdom. *J Med Econ.* 2013;16(1):1–9.
108. Thompson M, Bartko-Winters S, Bernard L, Fenton A, Hutchison C, Di Iorio B. Economic evaluation of sevelamer for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients not on dialysis in the United Kingdom. *J Med Econ.* 2013;16(6):744–55.
109. Nguyen HV, Bose S, Finkelstein E. Incremental cost-utility of sevelamer relative to calcium carbonate for treatment of hyperphosphatemia among pre-dialysis chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2016 Apr 28;17(1):45.
110. Grima DT, Bernard LM, Dunn ES, McFarlane PA, Mendelssohn DC. Cost-effectiveness analysis of therapies for chronic kidney disease patients on dialysis: a case for excluding dialysis costs. *Pharmacoeconomics.* 2012 Nov 1;30(11):981–9.
111. van Baal P, Meltzer D, Brouwer W. Pharmacoeconomic guidelines should prescribe inclusion of indirect medical costs! A response to Grima et Al. *Pharmacoeconomics.* 2013 May;31(5):369-373-376.
112. Lorenzoni V, Trieste L, Turchetti G. The cost-effectiveness of drug therapies to treat secondary hyperparathyroidism in renal failure: a focus on evidence regarding paricalcitol and cinacalcet. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(4):611–24.
113. Menezes FG de, Abreu RM, Itria A. Cost-effectiveness analysis of paricalcitol versus calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective. *J Bras Nefrol.* 2016 Sep;38(3):313–9.
114. Manjarres L, Sanchez P, Cabezas MC, Fornasini M, Freire V, Albert A. Budget impact of secondary hyperparathyroidism treatment in chronic kidney disease in an Ecuadorian social security hospital. *BMC Health Serv Res.* 2016 Aug 26;16:443.
115. Chen L, Wang K, Yu S, Lai L, Zhang X, Yuan J, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure.* 2016;38(7):1050-8.

116. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S, Taniguchi M, Kakuta T, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(2):262-71.
117. Lorenzoni V, Trieste L, Turchetti G. The cost-effectiveness of drug therapies to treat secondary hyperparathyroidism in renal failure: a focus on evidence regarding paricalcitol and cinacalcet. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2015;15(4):611-24.
118. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S, Taniguchi M, Kakuta T, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(2):262-71.

VIII. Glosario

- *ADAPTE*: Es la metodología de desarrollo de guías de práctica clínica a través de un proceso de adaptación, desarrollada y difundida por la colaboración ADAPTE. Esta última, es una colaboración internacional de investigadores, desarrolladores e implementadores de GPC, a través del proceso de adaptación de GPC de calidad, ya existentes, en un contexto diferente al cual fueron desarrolladas(95).
- *AGREE*: Es el Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica desarrollado para examinar el tema de la variabilidad en la calidad de las guías. Evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía(96).
- *Cochrane Library*: Es una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otras áreas de la salud relacionadas así como de revisiones sistemáticas, desarrolladas por la misma colaboración, entre otros productos.
- *Conflicto de interés*: Es un conjunto de condiciones en las que el juicio profesional, en relación con un interés primario (como la salud y el bienestar de un paciente o la validez de la investigación), se influencia indebidamente por un interés secundario. Es una importante fuente potencial de sesgo en el desarrollo de las GPC(97).
- *Enfermedad renal crónica*: La enfermedad renal crónica se define como la presencia de daño renal o filtración glomerular menor de 60mL/min/1.73 m² por 3 meses a más, sin considerar la etiología(98).
- *GRADE*: Iniciativa internacional con el propósito de optimizar la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones, superando las limitaciones de los sistemas de clasificación previos y proponiendo un sistema nuevo que mejora la trazabilidad y la transparencia del proceso (<http://www.gradeworkinggroup.org/>)(99).
- *Grupo elaborador de la guía de práctica clínica*: Grupo responsable de la planificación, elaboración, administración de recursos y otras tareas definidas y asignadas por el propio grupo.
- *Hipercalcemia*: Cuando el valor sérico del calcio (corregido) es mayor de 10.5 mg/dL(100).
- *Hipercalcemia severa*: Cuando el valor de calcio sérico (corregido) es mayor de 14 mg/dL(101).
- *Hiperfosfatemia*: Cuando el nivel de fósforo sérico es mayor de 4.5 mg/dL(100).
- *Hiperparatiroidismo*: Cuando el nivel sérico de PTH intacta (PTHi) es mayor de 65 pg/mL(100).
- *Medline*: base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine de EEUU, disponible en CD-Rom e Internet (PubMed).
- *Meta-análisis*: técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios homogéneos (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios con más efectivos.
- *Revisión Sistemática*: revisión sobre un tema claramente definido, para el cual se ha buscado de forma exhaustiva información que conteste a la pregunta de investigación. Por definición, es reproducible y exige identificar la información, valorarla de forma crítica y resumirla de acuerdo a unos criterios predeterminados.