

**RESOLUCION DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN N° 85 -IETSI-ESSALUD-2017**

Lima, 29 DIC. 2017

VISTA:

La Carta N° 388-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2017, mediante la cual la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite el Informe N° 086-DGPCFVTV/2017, y propone la aprobación de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Trastornos Minerales Óseos en Enfermedad Renal Crónica; y

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 200 del Texto Actualizado y Concordado del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 767-PE-ESSALUD-2015, concordante con el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015, define al IETSI como el órgano desconcentrado responsable de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la Red Prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, el inciso j) del artículo 5 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, establece como una de las funciones del IETSI el evaluar y aprobar Guías de Práctica Clínica, así como elaborar las mismas, en caso se traten de temas priorizados en EsSalud;

Que, asimismo, el inciso f) del artículo 16 del referido Reglamento establece como función de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia el elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las Guías de Práctica Clínica priorizadas;

Que, con Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuyo objetivo es estandarizar la metodología para la generación de Guías de Práctica Clínica en los establecimientos de salud públicos del sector salud a través de un marco y herramientas metodológicas necesarios, que permitan la elaboración de una Guía de calidad, basada en la mejor evidencia disponible;



Que, con Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016, se aprobó la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016, "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en EsSalud", que establece las normas, criterios y procedimiento que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, de acuerdo a la normativa sectorial que regula la elaboración de las mismas;

Que, el numeral 7.2.4 de la mencionada Directiva refiere que la aprobación de las Guías de Práctica Clínica institucionales, de Red y de Órganos Prestadores Nacionales será aprobada con acto resolutivo del IETSI;

Que, de otro lado, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 010-IETSI-ESSALUD-2015, se aprobaron las condiciones clínicas a ser priorizadas para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica de EsSalud, siendo una de las priorizaciones la Insuficiencia Renal Crónica;

Que, en este sentido, mediante documentos de Vista, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia solicita la aprobación de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Trastornos Minerales Óseos en Enfermedad Renal Crónica, precisando que cumple con el criterio de pertinencia, estructura de presentación, rigurosidad en la elaboración, calidad metodológica de la GPC y uso de tecnologías sanitarias autorizadas por EsSalud, y que ha sido elaborada teniendo en cuenta la normativa y metodología vigentes;

Que, teniendo en cuenta lo expuesto, se hace necesario emitir la Resolución respectiva aprobando la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Trastornos Minerales Óseos en Enfermedad Renal Crónica;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR** la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de los Trastornos Minerales Óseos en Enfermedad Renal Crónica, que, en su versión corta, extensa y anexos, forma parte de la presente Resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia realice las acciones correspondientes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE



 Dra. PATRICIA PIMENTEL ALVAREZ
 Director del Instituto de Evaluación
 de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de
 EsSalud

NIT 8300/77/367



**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 Hinostroza 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	
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
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
Tratamiento de alteraciones bioquímicas	
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
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

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
Diagnóstico del Hiperparatiroidismo	
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
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
Tratamiento del Hiperparatiroidismo	
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.	Recomendación CONDICIONAL A FAVOR

Recomendaciones	Fuerza y dirección de la recomendación
• 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 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
Diagnóstico de calcificación vascular	
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

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 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. 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 Hinostroza 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 Tecnología 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:

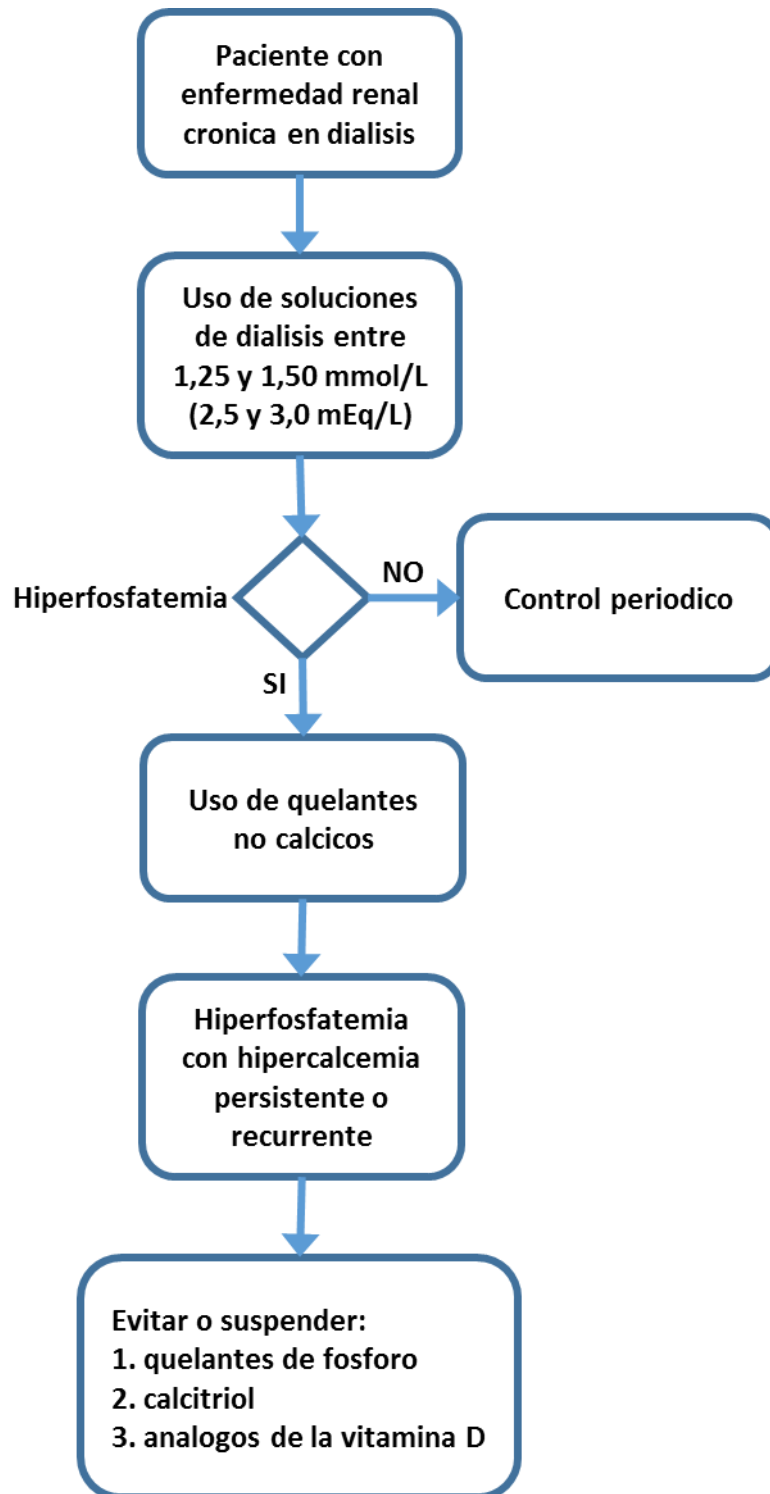
- Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada se base en los niveles séricos de calcio y fósforo y otros aspectos de la TMO – ERC.
- Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada sea calcitriol.
- Sugerimos que en caso 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.

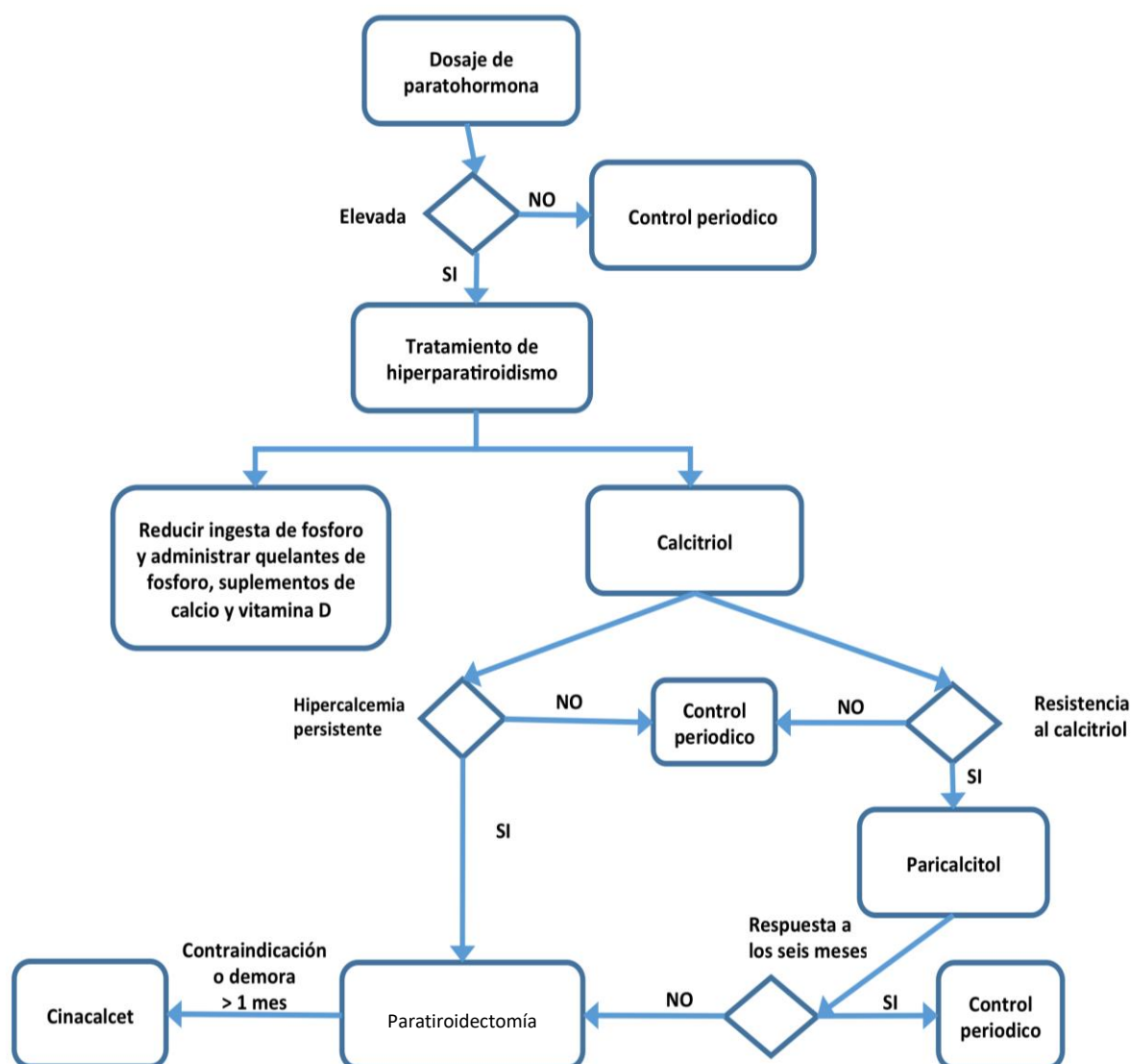
III. Resumen de la GPC

- Flujogramas de atención del paciente con TMO en la ERC

3.1 Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones bioquímicas



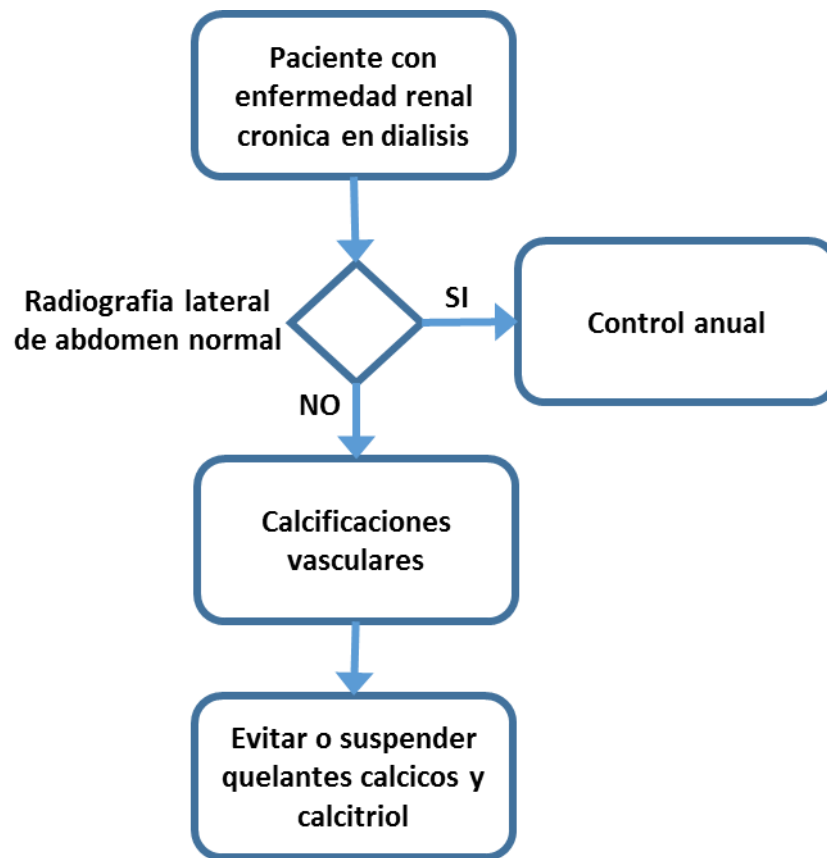
3.2 Diagnóstico y tratamiento del hiperparatiroidismo



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 cardíacas, 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 $< 2.50 \text{ mEq/L}$ 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 incrementa 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.

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?

*** 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.

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**

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 sí 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.

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,

***Recomendación
FUERTE A FAVOR***

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.

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

**Recomendación
CONDICIONAL A
FAVOR**

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, cinacalcet, 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 conocidos 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.

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 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 conocidos 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.

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***

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 reportó una evaluación costo efectividad de paricalcitol y calcitriol desde la perspectiva del Sistema Único de Salud de Brasil (113). El estudio consideró todos los costos relacionados a la atención, incluida la hemodiálisis. En relación a la efectividad, tomó 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.

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.*

**Recomendación
CONDICIONAL A
FAVOR**

• <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.

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**

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 CalV 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 CalV. 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 CalV, 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.

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**

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-Camblor 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 GuidelineWorking 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, Rotaech 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.



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

ANEXOS

GPC N°8

Diciembre 2017

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 Hinostroza 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 IETSI
- Raúl Alberto Rojas Galarza, Consultor IETSI

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. Anexos. 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.	Anexo N°1 Grupo elaborador de la GPC	4
II.	Anexo N°2 Declaración de conflictos de interés	5
III.	Anexo N°3 Preguntas en formato PICO	8
IV.	Anexo N°4 Valoración global de las guías de práctica clínica	11
V.	Anexo N°5 Matriz general de preguntas y recomendaciones sobre la base de las guías de práctica clínica seleccionadas	12
VI.	Anexo N°6 Evaluación de estrategia de búsqueda por pregunta clínica	13
VII.	Anexo N°7 Actualización de búsquedas GPC de TMO - ERC	18
VIII.	Anexo N°8 Revisión y síntesis, Graduación de la evidencia.....	35
IX.	Anexo N°9 Escore de Kauppila (calcificación de aorta abdominal)	72

I. Anexo 1: Grupo elaborador de la GPC

La conformación del Grupo Elaborador de Guías es la siguiente:

Nombre	Institución	Profesión/Cargo	Conformación del GEG
Castillo Velarde, Edwin	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Médico Nefrólogo	Líder de GEG
Valdivia Vega, Renzo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Médico Nefrólogo	Experto Clínico
Postigo Oviedo, Carla	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud	Médico Nefrólogo	Experto Clínico
Pérez Tejada, Edwin	Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud	Médico Nefrólogo	Experto Clínico
Hinostroza Sayas, Juana	Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud	Médico Nefrólogo	Experto Clínico
Loza Munarriz, César	Hospital Nacional Cayetano Heredia, MINSA	Médico Nefrólogo	Experto Clínico
Suárez Moreno, Víctor	IETSI, EsSalud	Médico Gerente	Experto en Gestión
Timaná Ruiz, Raúl	IETSI, EsSalud	Médico Gestor	Experto en Gestión
Carreazo Pariasca, Nilton Yhuri	Consultor IETSI, Independiente	Médico Pediatra	Metodólogo
Rojas Galarza, Raúl	Consultor IETSI, Independiente	Médico Pediatra	Metodólogo

Con fecha 23 de febrero del 2016 se conformó el grupo elaborador de guías mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N°11 –IETSI-ESSALUD-2016. Esta resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: www.essalud.gob.pe/ietSI/zip/resoluciones_2016.zip

II. **Anexo 2:** Declaración de conflictos de interés

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declaramos no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrado en actividades remuneradas o financiadas por instituciones privadas relacionadas a los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica en los últimos 24 meses, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema o en los últimos 24 meses, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no ser parte de grupos profesionales con conflictos de interés.

La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Seguro Social de Salud EsSalud y los derechos de autor son propiedad de los mismos.

DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERÉS										
1. Empleo y consultorías	Víctor Suarez	Raúl Timaná	Edwin Rolando Castillo Velarde	Renzo Pavel Valdivia Vega	Carla Patricia Postigo Oviedo	Juana Lucila Hinostroza Sayas	Pérez Tejada, Edwin Eduardo	César Loza Munarriz	Nilton Yhuri Carreazo Pariasca	Raúl Alberto Rojas Galarza
Empleado	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Consultor	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
2. Apoyo a Investigación										
Financiamiento, colaboración, auspicio y otra transferencia de fondos	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
No monetario valorado en más de S/.1000	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Por pertenecer a un grupo de conferencistas	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
3. Intereses de inversión										
Acciones, bonos u otros	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Intereses en empresas comerciales	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
4. Propiedad intelectual										
Patentes, marcas o derechos de autor	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Propiedad sobre “conocimiento de cómo se produce” en una materia, tecnología o proceso	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
5. Posiciones o declaraciones públicas										
Como parte de un proceso regulatorio, legislativo o judicial a emitido opinión relacionada al área de estudio	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Ha ocupado algún cargo en la cual representó los intereses relacionada al área de estudio	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
6. Información adicional										
Ha trabajado para algún competidor del producto del área de estudio del presente grupo de trabajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
El resultado del presente grupo de trabajo podría beneficiar o afectar adversamente los intereses de una tercera parte con quien usted tiene interés común	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Excluyendo al MINSA, alguna entidad ha pagado o contribuido con sus gastos de traslado en conexión con este grupo de trabajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Ha recibido algún pago u honorarios para hablar públicamente en la materia de este grupo de trabajo	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Existe algún aspecto en su historial o circunstancias personales no abordados que pueden ser percibidos como influénciales en su objetividad e independencia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
7. Tabaco, alcohol y comida rápida										
Dentro de los pasados 4 años ha sido empleado o recibido apoyo para investigación con alguna entidad involucrada en tabaco, alcohol o comida rápida o representado sus intereses.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

III. Anexo 3: Preguntas en formato PICO

DIAGNÓSTICO DE ALTERACIONES BIOQUÍMICAS			
PREGUNTA 1. ¿Qué concentrado de diálisis utilizar (en relación con sus niveles de calcio) en pacientes con enfermedad renal crónica?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes ERC en diálisis	Solución dializante hipocalcémica		Mortalidad
Chronic kidney disease + dialysis	Dialysate calcium concentration		Mortality
PREGUNTA 2. ¿Cuáles son los niveles de calcio y fósforo séricos objetivo, en el tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes ERC + hemodiálisis	Dieta baja Ca/P Medicación quelante: Ca/P Solución dializante baja Ca		Mortalidad Normocalcemia Normofosfatemia
Chronic kidney disease + hemodialysis	Phosphate-binding agents Calcium-binding agents Dialysate calcium concentration		Mortality Normo calcemia Normo phosphatemia
TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS			
PREGUNTA 3: ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes ERC + hiperfosfatemia + hemodiálisis	Quelantes de fosfato		
Chronic kidney disease + hemodialysis	Phosphate-binding agents		
PREGUNTA 4. ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia mas normocalcemia con hiperparatiroidismo, que reciben calcitriol?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia +	Calcitriol Quelantes no-cálcicos	Calcitriol	Normocalcemia Hiperfosfatemia

normocalcemia + hiperparatiroidismo + hemodiálisis	Quelantes cálcicos		Morbilidad Mortalidad
Chronic kidney disease + hyperphosphatemia + hyperparathyroidism + normocalcemia + hemodialysis	Calcitriol Non Calcium-binding agents Calcium-binding agents	Calcitriol	Normo calcaemia Normo phosphatemia Morbidity Mortality
DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO			
PREGUNTA 5. ¿Cuál es el nivel sérico objetivo de hormona paratiroidea en los pacientes con enfermedad renal crónica?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes con enfermedad renal crónica + hemodiálisis	Hiperparatiroidismo	Normoparatiroidismo	Mortalidad
Chronic kidney disease + hemodialysis	Hyperparathyroidism	Normoparathyroidism	Mortality
TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO			
PREGUNTA 6. ¿Con que nivel de hormona paratiroidea se debe iniciar tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes con enfermedad renal crónica + hemodiálisis	Hiperparatiroidismo	Normoparatiroidismo	Morbilidad
Chronic kidney disease + hemodialysis	Hyperparathyroidism	Normoparathyroidism	Morbidity
PREGUNTA 7: ¿Cuál es el tratamiento farmacológico del HPT a utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes con enfermedad renal crónica + Hiperparatiroidismo + hemodiálisis	Calcitriol Paricalcitol Activador de receptor de Vitamina D Calcimiméticos		Mortalidad

Chronic kidney disease + Hyperparathyroidism + hemodialysis	Calcitriol Paricalcitol Vitamin D receptor activator Calcimimetics		Mortality
PREGUNTA 8. ¿Es conveniente la paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo refractario?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes con enfermedad renal crónica + Hiperparatiroidismo refractario + hemodiálisis	Paratiroidectomía	Tratamiento médico/farmacológico	Mortalidad
Chronic kidney disease + persistent hyperparathyroidism + hemodialysis	Parathyroidectomy	Medical/pharmacological therapy	Mortality
DIAGNÓSTICO DE CALCIFICACIÓN VASCULAR			
PREGUNTA 9. ¿Qué estudio radiológico presenta mayor precisión diagnóstica en el diagnóstico de calcificación vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica?			
PATIENT	INTERVENTION	COMPARATION	OUTCOME
Pacientes con enfermedad renal crónica + Hiperparatiroidismo refractario + hemodiálisis	Radiografía		Sensibilidad Especificidad VP positivo-negativo
Chronic kidney disease + vascular calcification + severe/refractory hyperparathyroidism + hemodialysis	Radiograph		

IV. Anexo 4: Valoración de las Guías de Práctica clínica

Valoración Global de las Guías de Práctica clínica

	KDIGO 2009	ARGENTINA 2010	SEN 2011	JAPAN 2013	SLANH 2013
AGREE II	+	-	-	-	-
Publicación < 5 a	-	-	+	+	+
Enfoque	+	+	+	+/-	+/-
Población objetivo	+	+	+	+	+
Grupo de autoría	+	+	+	+	+
Uso familiar	+	-/+	+	+/-	+

Valoración AGREE II de las Guías de Práctica clínica

	KDIGO 2009	ARGENTINA 2010	SEN 2011	JAPAN 2013	SLANH 2013
DOMINIO 1	83%	66%	67%	66%	88%
DOMINIO 2	55%	33%	44%	50%	50%
DOMINIO 3	83%	12%	14%	39%	20%
DOMINIO 4	88%	61%	72%	72%	77%
DOMINIO 5	37%	25%	20%	25%	33%
DOMINIO 6	75%	50%	58%	66%	58%
EVALUACIÓN GLOBAL	Recomendable	No recomendab.	No recomendab.	No recomendab.	No recomendab.

Leyenda:

+	Positivo
-	Negativo
+/-	Duda en positivo
-/+	Duda en negativo
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group
SLANH	Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión
JAPAN	Sociedad Japonesa de diálisis
ARGENTINA	Sociedad Argentina de Nefrología
SEN	Sociedad Española de Nefrología
	Aprobado / > 60% Recomendable

V. Anexo 5: Matriz general de preguntas y recomendaciones sobre la base de las guías de práctica clínica seleccionadas.

PREGUNTAS	GUIAS DE PRACTICA CLINICA				
	KDIGO	SLANH	SEN	JAPAN	ARGENT
Diagnóstico de alteraciones bioquímicas					
Pregunta 1: ¿Qué concentrado de diálisis utilizar (en relación con sus niveles de calcio) en pacientes con enfermedad renal crónica?	SI	NO	NO	NO	NO
Pregunta 2: ¿Cuáles son los niveles de calcio y fósforo séricos objetivo, en el tratamiento farmacológico, en los pacientes con enfermedad renal crónica?	SI	SI	NO	SI	NO
Tratamiento de alteraciones bioquímicas					
Pregunta 3: ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia?	SI	NO	SI	SI	SI
Pregunta 4: ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia mas hipocalcemia?	NO	NO	NO	NO	NO
Diagnóstico del Hiperparatiroidismo					
Pregunta 5: ¿Cuál es el nivel sérico objetivo de PTH en los pacientes con enfermedad renal crónica?	NO	NO	SI	SI	SI
Tratamiento del Hiperparatiroidismo					
Pregunta 6: ¿Con que nivel de PTH se debe iniciar tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?	SI	SI	NO	NO	NO
Pregunta 7: ¿Cuál es el tratamiento farmacológico del HPT, a utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica?	SI	NO	SI	NO	NO
Pregunta 8: ¿Es conveniente la paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo refractario?	SI	SI	SI	SI	SI
Diagnóstico de calcificación vascular					
Pregunta 9: ¿Qué estudio radiológico presenta mayor precisión diagnóstica en el diagnóstico de calcificación vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica?	SI	SI	SI	SI	SI

VI. Anexo 6: Evaluación de estrategias de búsqueda por pregunta clínica

Pregunta 1: ¿Qué concentrado de diálisis utilizar (en relación con sus niveles de calcio) en pacientes con enfermedad renal crónica?		
Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca		
CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

Pregunta 2: ¿Cuáles son los niveles de calcio y fósforo séricos objetivo en el tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?		
Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca		
CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

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

Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca

CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

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

Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca

CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

Pregunta 5: ¿Cuál es el nivel sérico objetivo de hormona paratiroidea en los pacientes con enfermedad renal crónica?		
Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca		
CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

Pregunta 6: ¿Con que nivel de hormona paratiroidea se debe iniciar tratamiento farmacológico en los pacientes con enfermedad renal crónica?		
Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca		
CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

Pregunta 7: ¿Cuál es el tratamiento farmacológico del HPT, a utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica?		
Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca		
CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

Pregunta 8: ¿Es conveniente la paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo refractario?		
Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca		
CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

Pregunta 9: ¿Qué estudio radiológico presenta mayor precisión diagnóstica en el diagnóstico de calcificación vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica?		
Evaluador: Yhuri Carreazo Pariasca		
CRITERIOS	CUMPLE EL CRITERIO	
	Guía KDIGO 2009	
	Si	No
Planteamiento de la pregunta según estructura PICO		X
Términos de la búsqueda (indexadas y/o libres)	X	
Número y bases de datos consultadas	MEDLINE Cochrane	
La revisión se hizo por pares y de manera independiente	X	
Idiomas incluidos	Ingles	
Resultado de la evaluación	Insuficiente	

VII. Anexo 7: Actualización de búsquedas GPC de TMO - ERC

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

PREGUNTA PICO:

P : Chronic kidney disease + dialysis
I : Dialysate calcium concentration
C : (- -)
O : Mortality

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Se buscó los resultados desde el 2007 y se recuperó:

- 1 PubMed:** (chronic kidney disease) AND (dialysate calcium concentration) AND mortality Results (Publication date from 2007/01/01 to 2016/03/31): 19 (Se seleccionó 09 documentos)
- 2 TripDatabase:** 55 (43 desde el 2007) (Se seleccionó 04 documentos)
- 3 Cochrane library:** 47 (Se seleccionó 01 documento)
- 4 The Renal association (guidelines):** 01 (2015, CKD-MBD) (Se seleccionó 01 documento)
- 5 SIGN:** Chronic Kidney Disease (CKD): 01 (Se seleccionó 01 documento)
- 6 NICE (Guidance and Published):** CKD: 78 (68 desde el 2007) (No se seleccionó ningún documento)
- 7 CMA Infobase:** 23 (Browse: Specialities + Set: Nephrology; 22 desde el 2007) (No se seleccionó ningún documento)
- 8 National Guideline Clearinghouse:** CKD: 12 (Nephrology+2007 – 2015+ treatment or intervention; disease or condition) (Se seleccionó 04 documentos)

Términos de búsqueda empleados: (chronic AND kidney AND disease) AND/OR (dialysate AND calcium AND concentration) AND/OR mortality, tanto en título (ti) como en el *abstract* o resumen (ab).

TOTAL DOCUMENTOS RECUPERADOS: 106

DOCUMENTOS DEPURADOS (Después de retirar los duplicados, revisar los resúmenes y seleccionar los artículos relacionados al tema): 15

DOCUMENTOS SELECCIONADOS: De los documentos obtenidos (15), se encontraron CINCO revisiones sistemáticas. Se procedió a la valoración de los mismos.

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados:	15
Criterios para la exclusión de los documentos:	
<i>Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta</i>	: 05
<i>Documentos con desenlaces cualitativos</i>	: 01
<i>Documentos con desenlaces/población no extrapolable</i>	: 02
<i>Documentos no hallados en versión completa</i>	: 02
Documentos empleados en el análisis	: 05

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Hiperfosfatemia (CRÍTICO)
- Hipercalcemia (CRÍTICO)
- Calcificaciones vasculares (CRÍTICO)

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

PREGUNTA PICO:

P : Chronic kidney disease + hemodialysis
I : Phosphate-binding agents
: Calcium-binding agents
: Dialysate calcium concentration
C : (--)
O : (--)

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Se buscó los resultados desde el 2007 y se recuperó:

- 1 PubMed** (chronic kidney disease + hemodialysis) AND (Phosphate-binding agents)
: 71 (Se seleccionó 01 documento)
- 2 PubMed** (chronic kidney disease + hemodialysis) AND (Calcium-binding agents agents)
: 03 (Se seleccionó 01 documento)
- 3 PubMed** (chronic kidney disease + hemodialysis) AND (Dialysate calcium concentration)
: 61 (Se seleccionó 22 documentos)
- 4 TripDatabase** (chronic kidney disease) AND (hemodialysis) AND (Phosphate-binding agents)
: 15 (Se seleccionó 07 revisiones sistemáticas)
- 5 TripDatabase** (chronic kidney disease) AND (hemodialysis) AND (Phosphate-binding agents):
23 (No se seleccionó ningún ensayo clínico)
- 6 TripDatabase** (chronic kidney disease) AND (hemodialysis) AND (Calcium-binding agents agents): 11 (No se seleccionó ninguna revisión sistemática)
- 7 TripDatabase** (chronic kidney disease) AND (hemodialysis) AND (Calcium-binding agents agents) : 18 (Se seleccionó 05 ensayos clínicos)
- 8 TripDatabase** (chronic kidney disease + hemodialysis) AND (Dialysate calcium concentration)
: 00 Revisiones sistemáticas
- 9 TripDatabase** (chronic kidney disease + hemodialysis) AND (Dialysate calcium concentration):
01 (No se seleccionó ningún ensayo clínico)

Términos de búsqueda empleados: (chronic AND kidney AND disease) AND/OR (Phosphate-binding agents) AND/OR (Calcium-binding agents agents) AND/OR (Dialysate calcium concentration) AND/OR mortality, tanto en título (ti) como en el *abstract* o resumen (ab).

TOTAL DOCUMENTOS RECUPERADOS: 203

DOCUMENTOS DEPURADOS (Después de retirar los duplicados, revisar los resúmenes y seleccionar los artículos relacionados al tema): 36

DOCUMENTOS SELECCIONADOS: De los documentos obtenidos (36), se encontraron DOS estudios observacionales. Se procedió a la valoración de los dos estudios.

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados: 36

Criterios para la exclusión de los documentos:

Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta : 18

Documentos con desenlaces cualitativos : 07

Documentos con desenlaces/población no extrapolable : 08

Documentos no hallados en versión completa : 01

Documentos empleados en el análisis : 02

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Hiperfosfatemia (CRÍTICO)
- Hipercalcemia (CRÍTICO)
- Calcificaciones vasculares (IMPORTANTE)

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

PREGUNTA PICO:

P : Chronic kidney disease

I : Phosphate binders

C : - -

O : Mortality

Hyperphosphatemia

Hypercalcemia

Vascular calcification

Positive calcium balance.

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND mortality (Publication date from 2007/01/01): 146. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 18. Se seleccionó dos revisiones con meta-análisis.

2 TripDatabase: 159. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 9. Se seleccionó una ya incluida en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 01. No se seleccionó por ser una revisión sistemática realizada previamente a las ya escogidas.

4 SIGN: 8. No se seleccionó ninguno

5 NICE (Guidance and Published): 6. No se seleccionó ninguno

6 CMA Infobase: 0

7 National Guideline Clearinghouse: 0

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND hyperphosphatemia (Publication date from 2007/01/01): 165. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 10. Se seleccionó dos revisiones con meta-análisis, una ya incluida en la búsqueda previa.

2 TripDatabase: 153. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 3. Se seleccionó una ya incluida en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 0

4 SIGN: 1. No se seleccionó ninguno

5 NICE (Guidance and Published): 0

6 CMA Infobase: 0

7 National Guideline Clearinghouse: 2. No se seleccionó ninguno.

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND hypercalcemia (Publication date from 2007/01/01): 165. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 9. Se seleccionó dos revisiones con meta-análisis, una ya incluida en la búsqueda previa.

2 TripDatabase: 79. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 2. Se seleccionó una ya incluida en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 1, ya incluida en la búsqueda previa.

4 SIGN: 4. No se seleccionó ninguno

5 NICE (Guidance and Published): 0

6 CMA Infobase: 0

7 National Guideline Clearinghouse: 2. No se seleccionó ninguno.

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND "vascular calcification" (Publication date from 2007/01/01): 98. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 9. Se seleccionó dos revisiones con meta-análisis, una ya incluida en la búsqueda previa.

2 TripDatabase: 82. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 4. Se seleccionó dos ya incluidas en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 1, ya incluida en la búsqueda previa.

4 SIGN: 17. No se seleccionó ninguno

5 NICE (Guidance and Published): 2. No se seleccionó ninguno

6 CMA Infobase: 0

7 National Guideline Clearinghouse: 2. No se seleccionó ninguno.

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND "positive calcium balance" (Publication date from 2007/01/01): 8. Ningún estudio clínico.

2 TripDatabase: 13. Se seleccionó un estudio clínico (no revisión)

3 Cochrane library: 1, ya incluido en la búsqueda previa.

4 SIGN: 6. No se seleccionó ninguno

5 NICE (Guidance and Published): 0

6 CMA Infobase: 0

7 National Guideline Clearinghouse: 2. No se seleccionó ninguno.

TOTAL DOCUMENTOS RECUPERADOS: 92

DOCUMENTOS DEPURADOS (Después de retirar los duplicados, revisar los resúmenes y seleccionar los artículos relacionados al tema): 14

DOCUMENTOS SELECCIONADOS: De los documentos obtenidos (14), se encontraron CINCO revisiones sistemáticas. Se procedió a la valoración de los mismos.

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados: 14

Criterios para la exclusión de los documentos:

Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta : 06

Documentos con desenlaces cualitativos : 02

Documentos con desenlaces/población no extrapolable : 01

Documentos no hallados en versión completa : 00

Documentos empleados en el análisis : 05

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Hiperfosfatemia (CRÍTICO)
- Hipercalcemia (CRÍTICO)
- Calcificaciones vasculares (CRÍTICO)
- Balance positivo de calcio (CRÍTICO)

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

PREGUNTA PICO:

- P** : Chronic kidney disease
I : Phosphate binders
C : --
O : Mortality, hyperphosphatemia, hypercalcemia and vascular calcification

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND mortality (Publication date from 2007/01/01): 146. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 18. Se seleccionó dos revisiones con meta-análisis.

2 TripDatabase: 159. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 9. Se seleccionó uno ya incluido en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 01. No se seleccionó por ser una revisión sistemática realizada previamente a las ya escogidas.

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND hyperphosphatemia (Publication date from 2007/01/01): 165. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 10. Se seleccionó dos revisiones con meta-análisis, una ya incluida en la búsqueda previa.

2 TripDatabase: 153. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 3. Se seleccionó una ya incluida en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 0

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND hypercalcemia (Publication date from 2007/01/01): 165. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 9. Se seleccionó dos revisiones con meta-análisis, una ya incluida en la búsqueda previa.

2 TripDatabase: 79. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 2. Se seleccionó una ya incluida en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 1, ya incluida en la búsqueda previa.

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "phosphate binders" AND "vascular calcification" (Publication date from 2007/01/01): 98. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 9. Se seleccionó dos revisiones con meta-análisis, una ya incluida en la búsqueda previa.

2 TripDatabase: 82. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 4. Se seleccionó dos ya incluidas en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 1, ya incluida en la búsqueda previa.

TOTAL DOCUMENTOS RECUPERADOS: 106

DOCUMENTOS DEPURADOS (Después de retirar los duplicados, revisar los resúmenes y seleccionar los artículos relacionados al tema): 15

DOCUMENTOS SELECCIONADOS: De los documentos obtenidos (15), se encontraron CINCO revisiones sistemáticas. Se procedió a la valoración de los mismos.

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados: 15

Criterios para la exclusión de los documentos:

Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta : 05

Documentos con desenlaces cualitativos : 01

Documentos con desenlaces/población no extrapolable : 02

Documentos no hallados en versión completa : 02

Documentos empleados en el análisis : 05

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Hiperfosfatemia (CRÍTICO)
- Hipercalcemia (CRÍTICO)
- Calcificaciones vasculares (CRÍTICO)

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

PREGUNTA PICO:

P : "chronic kidney disease"
I : parathyroid hormone levels
C : (- -)
O : Mortality
Hyperparathyroidism

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "Parathyroid Hormone/blood"[Mesh] AND mortality (Publication date from 2007/01/01): 134. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 16. Se seleccionó una revisión con meta-análisis

2 TripDatabase. "chronic kidney disease" "parathyroid hormone levels" mortality: 56. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 1. No se seleccionó ninguno.

3 Cochrane library. "chronic kidney disease" "parathyroid hormone levels" mortality: 0 revisiones

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "Parathyroid Hormone/blood"[Mesh] AND hyperparathyroidism (Publication date from 2007/01/01): 245. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 8. No se seleccionó ninguna

2 PubMed: "chronic kidney disease" AND "Parathyroid Hormone/blood"[Mesh] AND hyperparathyroidism AND cohort (Publication date from 2007/01/01): 25. Se seleccionó dos estudios de cohorte.

3 TripDatabase. "chronic kidney disease" "parathyroid hormone levels" hyperparathyroidism: 82. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 1. No se seleccionó ninguno

4 Cochrane library. "chronic kidney disease" "parathyroid hormone levels" hyperparathyroidism: 0 revisiones

TOTAL DOCUMENTOS RECUPERADOS: 106

DOCUMENTOS DEPURADOS (Después de retirar los duplicados, revisar los resúmenes y seleccionar los artículos relacionados al tema): 03

DOCUMENTOS SELECCIONADOS: De los documentos obtenidos (03), se encontraron UNA revisión sistemática y DOS estudios de cohorte. Se procedió a la valoración de los mismos.

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados: 03

Criterios para la exclusión de los documentos:

<i>Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta</i>	:	00
<i>Documentos con desenlaces cualitativos</i>	:	00
<i>Documentos con desenlaces/población no extrapolable</i>	:	00
<i>Documentos no hallados en versión completa</i>	:	00

Documentos empleados en el análisis : 03

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Hiperparatiroidismo (CRÍTICO)
- Hipoparatiroidismo (IMPORTANTE)
- Calcificaciones vasculares (IMPORTANTE)

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

PREGUNTA PICO:

P : "chronic kidney disease"
I : parathyroid hormone levels
C : --
O : Mortality and hyperparathyroidism

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "Parathyroid Hormone/blood"[Mesh] AND mortality (Publication date from 2007/01/01): 134. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 16. Se seleccionó una revisión con meta-análisis (2011)

2 PubMed: "chronic kidney disease" AND "Parathyroid Hormone/blood"[Mesh] AND mortality (Publication date from 2011/01/01): 134. Se agregó el filtro "Ensayos clínicos aleatorizados": 11. No se seleccionó ninguno

3 PubMed: "chronic kidney disease" AND "Parathyroid Hormone/blood"[Mesh] AND mortality AND cohort (Publication date from 2011/01/01): 26. Se seleccionó cuatro estudios de cohorte.

4 TripDatabase. "chronic kidney disease" "parathyroid hormone levels" mortality: 56. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 1. No se seleccionó ninguno.

5 Cochrane library. "chronic kidney disease" "parathyroid hormone levels" mortality: 0 revisiones

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "Parathyroid Hormone/blood"[Mesh] AND hyperparathyroidism (Publication date from 2007/01/01): 245. Se agregó el filtro "Ensayos clínicos aleatorizados": 30. No se seleccionó ninguno. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 8. No se seleccionó ninguna.

2 PubMed: "chronic kidney disease" AND "Parathyroid Hormone/blood"[Mesh] AND hyperparathyroidism AND cohort (Publication date from 2007/01/01): 25. Se seleccionó tres estudios de cohorte, ya incluidos previamente.

3 TripDatabase. "chronic kidney disease" "parathyroid hormone levels" hyperparathyroidism: 82. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 1. No se seleccionó ninguno

4 Cochrane library. "chronic kidney disease" "parathyroid hormone levels" hyperparathyroidism: 0 revisiones

TOTAL DOCUMENTOS RECUPERADOS: 87

DOCUMENTOS DEPURADOS (Después de retirar los duplicados, revisar los resúmenes y seleccionar los artículos relacionados al tema): 08

DOCUMENTOS SELECCIONADOS: De los documentos obtenidos (08), se encontraron 01 revisión sistemática y CUATRO estudios de cohortes. Se procedió a la valoración de los mismos.

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados: 08

Criterios para la exclusión de los documentos:

Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta : 01

Documentos con desenlaces cualitativos : 00

Documentos con desenlaces/población no extrapolable : 01

Documentos no hallados en versión completa : 01

Documentos empleados en el análisis : 05

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Hiperparatiroidismo (CRÍTICO)
- Calcificaciones vasculares (IMPORTANTE)
- Osteítis fibrosa (IMPORTANTE)
- Fracturas (IMPORTANTE)
- Tumor pardo (IMPORTANTE)

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

PREGUNTA PICO:

P : Chronic kidney disease and hyperparathyroidism
I : --
C : --
O : Mortality, hypercalcemia, vascular calcification and positive calcium balance.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "hyperparathyroidism" AND mortality (Publication date from 2007/01/01): 336. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 26. Se seleccionó cuatro revisiones

2 TripDatabase: 290. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 6. Se seleccionó una, ya incluida previamente.

3 Cochrane library: 01, ya incluida previamente

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "hyperparathyroidism" AND hypercalcemia (Publication date from 2007/01/01): 165. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 10. Se seleccionó dos revisiones, ya incluidas en la búsqueda previa.

2 TripDatabase: 203. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 3. Se seleccionó una ya incluida en la búsqueda previa

3 Cochrane library: 0

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "hyperparathyroidism" AND "vascular calcification" (Publication date from 2007/01/01): 98. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 5. No se seleccionó ninguna

2 Pubmed: "chronic kidney disease" AND "hyperparathyroidism" AND "vascular calcification" (Publication date from 2007/01/01): 98. Se agregó el filtro "Ensayos clínicos aleatorizados": 6. Se seleccionó uno

3 TripDatabase: 119. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 0.

4 Cochrane library: 0.

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "hyperparathyroidism" AND "positive calcium balance" (Publication date from 2007/01/01): 4. Ningún estudio clínico.

2 TripDatabase: 2. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 0.

3 Cochrane library: 0

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados: 15

Criterios para la exclusión de los documentos:

Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta : 05

Documentos con desenlaces cualitativos : 02

Documentos con desenlaces/población no extrapolable : 03

Documentos no hallados en versión completa : 00

Documentos empleados en el análisis : 05

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Hipercalcemia (CRÍTICO)
- Calcificaciones vasculares (CRÍTICO)
- Balance positivo de calcio (CRÍTICO)
- Hiperfosfatemia (IMPORTANTE)
- Hipocalcemia (IMPORTANTE)
- Hiperparatiroidismo (IMPORTANTE)

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

PREGUNTA PICO:

P : Chronic kidney disease and hyperparathyroidism
I : Parathyroidectomy
C : --
O : Mortality, calciphylaxis and fractures.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND hyperparathyroidism AND parathyroidectomy AND mortality (Publication date from 2007/01/01): 34. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 6. Se seleccionó una.

2 TripDatabase: 47. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 3. No se seleccionó ninguna

3 Cochrane library: 1. No se seleccionó ninguna

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND hyperparathyroidism AND parathyroidectomy AND calciphylaxis (Publication date from 2007/01/01): 4. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 1. No se seleccionó ninguna.

2 PubMed: Se agregó el filtro "Ensayos clínicos aleatorizados": 0

3 PubMed: "chronic kidney disease" AND hyperparathyroidism AND parathyroidectomy AND calciphylaxis AND cohort (Publication date from 2007/01/01): Un reporte de caso

4 TripDatabase: 8. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 0

5 Cochrane library: 0

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND hyperparathyroidism AND parathyroidectomy AND fractures (Publication date from 2007/01/01): 11. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 2. Se seleccionó una ya escogida previamente.

2 TripDatabase: 41. Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 3. No se seleccionó ninguna

3 Cochrane library: 0.

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados: **04**

Criterios para la exclusión de los documentos:

Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta : **03**

Documentos con desenlaces cualitativos : **00**

Documentos con desenlaces/población no extrapolable : **00**

Documentos no hallados en versión completa : **00**

Documentos empleados en el análisis : **01**

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Mortalidad (CRÍTICO)
- Corregir hiperparatiroidismo (CRÍTICO)

- Calcifilaxis (CRÍTICO)
- Fracturas (CRÍTICO)

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

PREGUNTA PICO:

P : Chronic kidney disease and vascular calcification
I : Radiography
C : Tomography
O : sensitivity, specificity

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

1 PubMed: "chronic kidney disease" AND "vascular calcification" AND tomography AND radiography (Publication date from 2007/01/01): 49.

Se agregó el filtro "Revisiones sistemáticas": 0.

Se agregó el filtro "Ensayos clínicos aleatorizados": 3. No se seleccionó ninguna

Evalúados los 49 resultados (sin filtros): Se seleccionó dos.

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Documentos depurados: **02**

Criterios para la exclusión de los documentos:

Documentos con desenlaces NO relacionados a la pregunta : 00

Documentos con desenlaces cualitativos : 00

Documentos con desenlaces/población no extrapolable : 00

Documentos no hallados en versión completa : 00

Documentos empleados en el análisis : **02**

VALORACIÓN DE LOS DESENLACES POR EL GRUPO ELABORADOR

- Sensibilidad (CRÍTICO)
- Especificidad (CRÍTICO)

VIII. Anexo 8: Revisión y síntesis, Graduación de la evidencia

PREGUNTA 1 ¿Qué concentrado de diálisis utilizar (en relación con sus niveles de calcio) en pacientes con enfermedad renal crónica?Características de la revisión sistemática incluida en la síntesis de la evidencia

Estudio	No de estudios incluidos	Población	Exposición	Resultados
Zimmerman DL (2015) Objetivo: Evaluar parámetros clínicos, anatómicos, de laboratorio, pre y post-diálisis relacionados a la atención de los pacientes con ERC en hemodiálisis.	<i>Se identificaron 21 estudios: Dos Ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 2 reanálisis de datos de ECA y 17 estudios observacionales.</i>	<i>Pacientes adultos que reciben hemodiálisis (HD) ambulatoria larga (≥ 5.5 horas/sesión; 3–4 veces por semana) o de gran frecuencia (≥ 5.5 horas/sesión, ≥ 5 sesiones por semana)</i>	<i>Solución de diálisis con concentración de calcio ≥ 1.5 mmol/L y/o fosfato adicionado.</i>	<i>La solución de diálisis con concentración de calcio ≥ 1.5 mmol/L para los pacientes tratados con HD larga (que no es aplicada institucionalmente) y de gran frecuencia evita un aumento en los niveles de hormona paratiroidea y una disminución de la densidad mineral ósea sin causar daño comparado con la concentración < 1.5 mmol/L. Tanto la HD larga y la de gran frecuencia se asoció con una reducción en el nivel de fosfato sérico de 0.42 hasta 0.45 mmol/L y una reducción en el uso de quelante de fosfato. No hubo evidencia directa para apoyar el uso de una solución de diálisis con fosfato adicionado.</i>
Limitación: Casi toda la información disponible está relacionada con los cambios en los valores de laboratorio y los desenlaces secundarios.				

Características de la revisión sistemática incluida en la síntesis de la evidencia

Estudio	No de estudios incluidos	Población	Exposición	Resultados
Cao X-Y (2015) Objetivo: comparar efectos clínicos a largo plazo sobre el metabolismo óseo y mineral entre dializados con calcio estándar y dializados con bajo calcio en peritoneo diálisis.	Se identificaron 03 estudios: un ensayo clínico randomizado, dos estudios prospectivos randomizados (uno sin control) y un estudio retrospectivo.	Pacientes que reciben peritoneo diálisis. 240 pacientes recibieron dializados con concentración estándar de calcio y 106 recibieron dializados con baja concentración de calcio.	Dializados con concentración estándar de calcio: 1.75 mmol/l (3.5 mEq/l.) Dializados con baja concentración de calcio: 1.25 mmol/l (2.5 mEq/l.)	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 hubo diferencias en las concentraciones de fosforo 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.
Limitación: 236 de los 346 pacientes proceden del estudio observacional retrospectivo.				

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

Evaluación de calidad de revisiones sistemáticas utilizando la herramienta AMSTAR

Autor, año	Zimmerman (2015)
1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?	Si
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?	Si
4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	No
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	Sí
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	No
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?	Sí
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	Si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	Si
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?	Si
CALIDAD TOTAL	9/11

Evaluación de calidad de revisiones sistemáticas utilizando la herramienta AMSTAR

Autor, año	Cao (2015)
1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?	Si
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?	Si
4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	No
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?	No
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	Si
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?	Sí
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	Si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	Si
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?	No
CALIDAD TOTAL	6/11

Características de la revisión narrativa incluida en la síntesis de la evidencia

Estudio	No de estudios incluidos	Población	Exposición	Resultados
McGill RL (2017) Objetivo: revisar la relación entre la composición de los dializados y los desenlaces en los pacientes, enfocándose específicamente en el potasio, calcio, magnesio y bicarbonato del dializado en pacientes tratados con hemodiálisis de mantenimiento tres veces por semana.	Sobre el calcio en el dializado se identificaron 07 estudios observacionales.	Pacientes que reciben hemodiálisis de mantenimiento tres veces por semana.	Soluciones de diálisis con concentración de calcio de 1.25, 1.5 y 1.75 mmol/L.	En el estudio más grande, con 2070 pacientes, el OR para paro cardíaco súbito fue de 2.0 para soluciones de diálisis con concentración de calcio < 2.5 mEq/l. El OR fue de 1.4 por 1 mEq/l de gradiente de suero a dializado. Un estudio en 353 instituciones describió un incremento en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva, hipocalcemia e hipotensión durante la hemodiálisis con dializados con más baja concentración de calcio. No se observó cambios en el número total de muertes o en muertes de origen cardiovascular.
Limitación: no es una búsqueda sistemática de la literatura y los estudios reportados son observacionales.				

Características de los estudios de cohorte identificados posterior a la revisión sistemática y de una búsqueda sistemática

Estudio	Diseño	Participantes	Exclusiones	Desenlace de interés	Resultados
Hyung Wook Kim (2015)	Cohorte prospectiva	Corea Todos los pacientes en este estudio participaron en el registro del Centro de Investigación Clínica (CRC) para enfermedad renal terminal (ERC-T). Se trata de un estudio observacional prospectivo de cohortes en curso, en pacientes adultos con ERC-T de 31 centros en Corea. La cohorte se inició en abril de 2009 y fue seguido hasta julio de 2014. Este estudio incluyó a pacientes adultos (> 18 años de edad) en hemodiálisis (HD). Un total de 1,517 pacientes en HD, se inscribieron en esta cohorte (al momento de iniciar la HD) a partir de abril de 2009 a mayo de 2014. Después de aplicar los criterios de exclusión, 1182 pacientes en HD se incluyeron en el análisis final. Evaluación de las características de diálisis y las mediciones de la salud se lleva a cabo cada 6 meses hasta que el seguimiento fue completo. Las fechas y las causas de mortalidad se registraron durante todo el período de seguimiento. La solución de diálisis fue definida como de Concentración ALTA con 3.5 mEq/L, MEDIA con 3.0 mEq/L y BAJA con 2.5 a 2.6 mEq/L de calcio.	Pacientes en los que la información sobre la concentración de calcio en la solución de diálisis no estaba disponible (n = 335)	Desenlace <u>Primario</u>: Mortalidad por TODAS las causas. Desenlace <u>Secundario</u>: Hospitalización relacionada a desenlace cardiovascular e infección.	La distribución de los pacientes fue: Grupo con solución de diálisis con ALTA (A) concentración de calcio 15.4%, con MEDIA (M) concentración de calcio 59.3% y BAJA (B) concentración de calcio 25.3%. El tiempo promedio de seguimiento fue 16 meses. El grupo A tuvo un significativo MAYOR riesgo de mortalidad por TODAS LAS CAUSAS, comparado con los otros grupos (A con M, hazard ratio [HR] 2.23, 95% intervalo de confianza [IC] 1.28–3.90, P=0.005; A con B, HR 3.67, 95% IC 1.78–7.55, P<0.001) luego de la corrección para las variables clínicas. El grupo A tuvo mayor riesgo de hospitalización relacionado a causas cardiovasculares e infecciosas comparada con el grupo M (HR 3.25, 95% IC 1.53–6.89, P=0.002) y con el grupo B (HR 2.77, 95% CI 1.29–5.94, P=0.009).

SM Brunelli (2015)	Cohorte retrospectiva	Pacientes adultos sometidos a hemodiálisis (HD) de Enero del 2008 a diciembre del 2010. Conversión del uso predominante en el establecimiento ($\geq 75\%$ de los pacientes) de concentraciones de calcio en las soluciones de diálisis de 2.50 mEq/L al uso predominante de las soluciones con concentraciones de calcio más bajos en comparación con la persistencia del uso predominante de soluciones con concentraciones de 2.50 mEq/L.	(- - - - -)	Desenlace <u>Primario</u> : Mortalidad por TODAS las causas y por CAUSA específica. Desenlace <u>Secundario</u> : Hospitalización, marcadores de laboratorio de enfermedad ósea metabólica y empleo de medicación.	Hay potenciales problemas de seguridad asociados con el uso por defecto de las concentraciones de calcio de soluciones de diálisis < 2.50 mEq/L, así como evidencia bioquímica de un pobre control de la enfermedad a pesar de un mayor uso de medicación. La indicación personalizada del uso de la concentración de calcio en la solución de diálisis $< 2,50$ mEq/L debe ser considerado.
Limitaciones: Posible confusión residual (limitada) de generalizar, más allá de los pacientes del estudio, es incierta.					

Evaluación de la calidad de **estudios observacionales** en base a la escala *New Castle Ottawa*

Cohortes	Hyung Wook Kim (2015)	Brunelli SM (2015)
1 Representatividad de la cohorte expuesta (<i>representativo o cercano al promedio en la comunidad</i>)	No	No
2 Selección de la cohorte no expuestos (<i>de la misma comunidad que los expuesto</i>)	Si	Si
3 Evaluación de la exposición (<i>registros confiables, entrevista estructurada</i>)	Si	Si
4 El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	Si	Si
5 Se ajustó por los confusores principales (<i>ej.: edad, sexo</i>)	Si	Si
6 Se ajustó por al menos tres factores adicionales	No	No
7 Evaluación del desenlace (<i>evaluación ciega independiente, uso de registros</i>)	Si	Si
8 El seguimiento tuvo la duración apropiada para el desarrollo del desenlace	Si	Si
9 Cumplimiento del seguimiento (<i>seguimiento completo</i>)	No	Si
CALIDAD TOTAL	6/9	7/9

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

Perfil de Evidencia: Valoración de los estudios descriptivos hallados a partir de la revisión sistemática

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Importancia
							No de pacientes		Efecto		Calidad	
No de Estudios	Diseño	Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otros	Tratamiento	Control	Relativo	Absoluto		
HEMODIÁLISIS DE GRAN FRECUENCIA												
Nivel de PTH												
3	Estudio Observacional	Serio	No serio	No serio	Serio	Ninguna	19	24	N/A	PTH 8 pmol/L menor	++OO	IMPORTANTE
Nivel de F Alcalina												
2	Estudio Observacional	Serio	Muy serio	No serio	No serio	Ninguna	10	14	N/A	F Alc 22.21 UI/L menor	+OOO	IMPORTANTE
Nivel de Ca												
3	Estudio Observacional	Serio	No serio	No serio	No serio	Ninguna	9	14	N/A	Ca sérico 0.05 mmol/L mayor	++OO	CRÍTICO
HEMODIÁLISIS LARGA												
Nivel de PTH												
1	Estudio Observacional	Serio	No serio	No serio	No serio	Ninguna	4	29	N/A	PTH 17.5 pmol/L menor	+OOO	IMPORTANTE
Nivel de F Alcalina												
1	Estudio Observacional	Serio	No serio	No serio	No serio	Ninguna	4	29	N/A	F Alc 8 UI/L menor	+OOO	IMPORTANTE
Nivel de Ca												
1	Estudio Observacional	Serio	No serio	No serio	No serio	Ninguna	4	29	N/A	Ca sérico 0 mmol/L mayor	+OOO	CRÍTICO

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

Perfil de Evidencia: Valoración de los estudios descriptivos posteriores a la publicación de la revisión sistemática

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Importancia
							No de pacientes		Efecto		Calidad	
No de Estudios	Diseño	Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otros	Tratamiento	Control	Relativo	Absoluto		
Características												
	Estudio Observacional						1000 ^{1,2}	182				
Mortalidad												
2 ¹	Estudio Observacional	Serio	Muy serio ³	No serio	Serio	Ninguna	66 ⁴	27	14.8%	OR _{MT} = 2.24	++OO	CRÍTICO
Mortalidad Cardiovascular												
1	Estudio Observacional	Serio	No serio	No serio	Serio	Ninguna	25	09	4.9%	OR _{Mcv} = 1.96	+OOO	IMPORTANTE
Calcemia												
1	Estudio Observacional	Serio	Muy serio	No serio	Muy serio	Ninguna	N/A	N/A	0.00 ± 0.03 ⁵	0.7 ± 0.03 ⁶	+OOO	CRÍTICO

1 La división de los pacientes en el estudio de Hyung Wook Kim se ha realizado en dos grupos: Grupo con solución de diálisis con ALTA (3.5 mEq/L) y Grupo con solución de diálisis con NO ALTA (2.5 a 3.0 mEq/L) concentración de calcio.

2 Se describe la población del estudio de Hyung Wook Kim. El estudio retrospectivo de Brunelli, describe la 'tasa de conversión' de centros y no describe la cantidad de pacientes, a pesar que muestran el promedio y sexo predominante de las series. También se buscó en 'material suplementario' de la publicación.

3 Mientras que el estudio de Hyung Wook Kim demuestra favorecer el control de la mortalidad en relación con el empleo de soluciones de diálisis con concentraciones NO ALTAS de calcio, en el estudio de Brunelli, la 'conversión' del empleo de soluciones de diálisis < 2.5 mEq/L a concentración de calcio de 2.5 mEq/L, no encontró diferencias en cuanto a mortalidad y si, mayor riesgo de hipocalcemia.

4 Se consolida las muertes en Grupos: NO ALTA (como tratamiento) y ALTA (control) concentración de calcio en la solución de diálisis, para el análisis final.

5 Se describe la medición bioquímica entre los centros de diálisis 'convertidos' (Tratamiento) y los 'controles'.

6 Los valores de calcio en sangre están expresados en mg/dL.

Abreviaturas: MT: Mortalidad Total; MCV: Mortalidad cardiovascular

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

Características de los estudios de cohorte identificados posterior a la revisión sistemática y de una búsqueda sistemática

Estudio	Diseño	Participantes	Exclusiones	Desenlace de interés	Resultados
Yamada (2016)	Estudio retrospectivo	Japón En un centro único, un estudio observacional, retrospectivo incluyó a 134 pacientes ambulatorios con ERC-T (enfermedad renal crónica en estado terminal) que habían recibido hemodiálisis de mantenimiento en (en Fukuoka) en diciembre del 2012. En diciembre del 2012, la concentración de calcio de la solución de diálisis empleada cambió de 3.0 mEq / L a 2.75 mEq / L para reducir la carga de calcio durante las sesiones de hemodiálisis. Se excluyeron 13 pacientes. Los restantes fueron incluidos en el análisis.	De los 134 pacientes, 13 fueron excluidos (07 habían sido hospitalizados más de 1 mes, 04 por cambió de centro de diálisis, 01 recibió un trasplante de riñón y 01 murió durante el período de observación de 1 año).	<u>Desenlaces primarios:</u> cambios en los niveles séricos de calcio (Ca), fósforo (Fi), fosfatasa alcalina (FAlc), y la hormona paratiroidea (PTH). <u>Desenlaces Secundarios:</u> tasa de éxito de diálisis, lograda para los intervalos de referencia Ca, Fi, y PTH en suero, de la Sociedad Japonesa para la terapia de diálisis (JSDT), cambios en los patrones de prescripción [quelantes de Fi, activador del receptor de vitamina D (VDRA), y cinacalcet], intervalo QTc en el electrocardiograma y factores asociados con un futuro aumento en el nivel de PTH sérico después del cambio de la concentración de calcio en la solución de diálisis.	Luego de 1 año, el Ca sérico disminuyó significativamente de 9.5 ± 0.4 mg/dL a 9.2 ± 0.5 mg/dL; mientras que el nivel de Fi se incrementó significativamente de 4.5 ± 0.9 mg/dL a 4.8 ± 1.0 mg/dL. Los niveles de PTH y FAlc también se incrementaron significativamente de 77 (39–127) pg/mL a 132 (77–218) pg/mL y de 221 (185–286) U/L a 246 (193–314) U/L, respectivamente. No hubo cambios significativos en la tasa de éxito de diálisis, a partir de los intervalos de referencia logrados de Ca, Fi, y PTH en suero, de la JSDT.

Kestenbaum (2005)	Estudio de Cohorte Retrospectiva	EE UU La población de origen constaba de veteranos con al menos una atención ambulatoria de atención primaria o subespecialidad médica de 8 centros de Washington, Idaho, Oregón y Alaska. De esta población, se identificó una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La ERC fue definida por dos valores (ambulatorio) de creatinina sérica anormales de al menos 6 meses, pero no más de 2 años de diferencia, sin mediciones de creatinina intermedios normales. Las mediciones de creatinina anormales se definieron como ≥ 1.2 mg/dL (106.1 μmol/L) para las mujeres y ≥ 1.5 mg/dL (132.6 μmol/L) para los hombres. Los valores de creatinina fueron seleccionados entre el 1 de enero de 1,999 y el 31 de diciembre de 2,002. La fecha de la segunda medición de creatinina anormal ambulatorio que define cada paciente del estudio de ERC sirvió como su fecha de inicio del estudio. Se identificaron 194,535 veteranos entre 1 de enero de 1,999 y el 31 de diciembre de 2,002. De aquellos, 95,619 veteranos tenían dos o más mediciones de creatinina sérica durante este periodo y 7,021 cumplieron la definición de ERC. Después de las exclusiones, 6,730 pacientes con ERC entraron en el estudio.	Los pacientes con antecedentes de diálisis crónica o trasplante renal fueron excluidos. Además, se excluyeron los pacientes sin una medición de fosfato sérico durante el período de 18 meses antes de la fecha de inicio del estudio (período de referencia). El estado de diálisis y de trasplante se determinó mediante la vinculación a la base de datos de pacientes renales de EE UU. Se excluyeron 179 (2.5%) de los pacientes que estaban recibiendo diálisis crónica, 60 (0.9%) pacientes con una historia presente o pasada del trasplante renal, y 52 (0.7%) pacientes sin más contacto VA después de la fecha de inicio del estudio.	<u>Desenlace primario:</u> mortalidad por todas las causas. <u>Desenlaces secundarios:</u> mortalidad durante la hospitalización, por infarto agudo de miocardio (IM) y la valoración combinada de muerte más IM. No se analizó la muerte cardiovascular específica por falta de datos de registro.	Después del ajuste, los niveles de fosfato sérico > 3.5 mg /dL se asociaron con un riesgo significativamente mayor de muerte. El riesgo de mortalidad aumentó linealmente con cada 0.5 mg/dL de incremento posterior en los niveles de fosfato sérico.
Limitaciones: Restricción de los análisis a los pacientes con una medición de fosfato; población de estudio predominantemente masculina, étnicamente homogénea; y los factores de confusión adicionales no están registrados en el estudio. Como los niveles de fosfato sérico se determinaron durante un período relativamente largo (hasta 18 meses antes de la fecha de inicio del estudio), es posible que estos valores basales no sean reflejo de los niveles de fosfato iniciales del estudio.					

Nakai (2008)	Estudio de cohorte retrospectiva	Japón Se analizó la base de datos de la Japanese Society for Dialysis Therapy. La base de datos tiene información de 206,134 pacientes en hemodiálisis. Se utilizaron los datos de edad, sexo, duración de la diálisis, niveles de calcio, fosforo, albumina, paratohormona intacta, creatinina y colesterol. El nivel sérico de calcio fue ajustado por el nivel de albumina sérico y expresado en mg/dL. Pacientes fueron seguidos hasta su muerte. Pacientes que murieron por lesiones, accidentes o suicidio fueron tratados como casos censurados. También se tomaron en cuenta los pacientes que terminaron su seguimiento por otras causas. El periodo de estudio fue del 2000 al 2003.	Se excluyeron aquellos pacientes que no estuvieran en hemodiálisis crónica, que no estuvieran más de dos años en sesiones de tres veces por semana y que no tuvieran los datos completos de las variables ya mencionadas. Finalmente fueron incluidos 27,404 pacientes que representan el 24.6% del total de pacientes en la base de datos.	El desenlace principal fue mortalidad. Los efectos del metabolismo mineral y óseo en la sobrevida fueron evaluados por el análisis de riesgo proporcional de Cox. El hazard ratio (intervalo de confianza al 95%) fue calculado después de ajustar por posibles confusores.	El análisis de sobrevida muestra que por encima de este valor hay un aumento en el riesgo de muerte (calcio serico 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 fosforo 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).
Limitaciones: el análisis es de una base de datos, los cuales son colectados de forma rutinaria.					

Evaluación de la calidad de **estudios observacionales** en base a la escala *New Castle Ottawa*

Cohortes	Kestenbaum (2005)	Yamada (2016)	Nakai (2008)
1 Representatividad de la cohorte expuesta (representativo o cercano al promedio en la comunidad)	No	Si	Si
2 Selección de la cohorte no expuestos (de la misma comunidad que los expuestos)	Si	Si	Si
3 Evaluación de la exposición (registros confiables, entrevista estructurada)	Si	Si	Si
4 El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	No	Si	Si
5 Se ajustó por los confusores principales (ej.: edad, sexo)	Si	No	Si
6 Se ajustó por al menos tres factores adicionales	No	No	No
7 Evaluación del desenlace (evaluación ciega independiente, uso de registros)	Si	Si	Si
8 El seguimiento tuvo la duración apropiada para el desarrollo del desenlace	Si	No	Si
9 Cumplimiento del seguimiento (seguimiento completo)	Si	Si	Si
CALIDAD TOTAL	6/9	6/9	8/9

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

Perfil de Evidencia: Valoración de los estudios descriptivos

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Importancia
							No de pacientes		Efecto		Calidad	
No de Estudios	Diseño	Riesgo de Sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otros	Tratamiento	Control	Relativo	Absoluto		
Mortalidad												
1	Estudio Observacional	Muy serio	Serio	Serio	Serio	Ninguna	N/A ¹	N/A	162.7 ²	1.32 (1.09-1.61) ^{3,4}	+000	CRÍTICO
Hiperfosfatemia												
1	Estudio Observacional	Muy serio	Serio	Serio	Serio	Ninguna	100	21 ^{5,6}	p=0.527	N/A	+000	CRÍTICO
Hipercalcemia												
1	Estudio Observacional	Muy serio	Serio	Serio	Serio	Ninguna	112	9 ^{5,6}	p=0.643	N/A	+000	CRÍTICO
Calcificaciones vasculares												
1	Estudio Observacional	Muy serio	Serio	Serio	Serio	Ninguna	N/A	N/A	N/A	N/A	+000	IMPORTANTE

1 Población de 121 para un estudio observacional (2016) y población de 3,490 para otro estudio observacional (2005)

2 Efecto relativo, expresado como "Tasa cruda de mortalidad por 1,000 personas-año"

3 Efecto absoluto expresado como "Hazard Ratio (Intervalo de confianza al 95%)"

4 Hazard Ratio evidenciado desde nivel de fósforo sérico de 3.5 mg/dL o mayor

5 En seguimiento a 12 meses

6 La p obtenida es para la tendencia del valor

PREGUNTA 3 ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia?**Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de la evidencia**

	Objetivo	No de estudios incluidos	Exposición	Resultados (Valores)
Jamal 2009	Determinar los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato vs los quelantes no cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares y calcificación vascular en pacientes con enfermedad renal crónica.	Se incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA)	Quelantes cálcicos de fosfato vs quelantes no cálcicos	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 (Reducción de la mortalidad por todas las causas: RR 0.68; IC95% 0.41– 1.11).
Navaneethan 2011	Determinar los beneficios y daños de los quelantes de fosfato en pacientes con enfermedad renal crónica, con particular atención en los parámetros bioquímicos, morbilidad musculo-esquelética y cardiovascular, hospitalización y mortalidad.	Se incluyeron sesenta estudios, entre ECAs y quasi ECAs	Cualquier quelante de fosfato versus placebo u otro quelante de fosfato	Los quelantes de fosfato 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 (Reducción de la mortalidad por todas las causas: RR 0.73; IC 95% 0.46 – 1.16).
Jamal 2013	Determinar los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato vs los quelantes no cálcicos en la mortalidad de pacientes con enfermedad renal crónica.	Se identificaron 18 estudios: quince ECAs, 2 estudios de cohorte, una cohorte retrospectiva y un estudio transversal.	Quelantes cálcicos de fosfato vs quelantes no cálcicos	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 (Reducción de la mortalidad por todas las causas en meta-análisis de 11 ECAs: RR 0.78; IC 95% 0.61 – 0.98).
Patel 2016	Determinar los efectos del sevelamer vs los quelantes cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares, hospitalización y efectos adversos en pacientes con enfermedad renal crónica.	Se incluyeron 25 estudios, entre ECAs y quasi ECAs	Sevelamer versus quelantes no cálcicos	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 (Reducción de la mortalidad por todas las causas: RR 0.54; IC95% 0.32 - 0.93), no estadísticamente significativa en otros grupos de mortalidad).
Sekercioglu 2016	Determinar los efectos de la administración de quelantes de fosfato 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	Quelantes cálcicos de fosfato y quelantes no cálcicos	Se observó mayor mortalidad con quelantes cálcicos vs sevelamer o quelantes no cálcicos (RR 1.89; IC95% 1.02 - 3.50). No hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular entre quelantes cálcicos vs no cálcicos (RR 2.54; IC95% 0.67 - 9.62, pero baja calidad de la evidencia).

Evaluación de calidad de revisiones sistemáticas utilizando la herramienta AMSTAR

Autor, año	Jamal 2009	Navaneethan 2011	Jamal 2013	Patel 2016	Sekercioglu 2016
1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?	Si	Si	Si	Si	Si
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?	Si	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	No	No	No	No	No
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No	No	No	No	No
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?	Si	Si	Sí	Si	Si
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	Si	Si	Si	Si	Si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	Si	Si	Si	Si	Si
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?	Si	Si	Si	Si	Si
CALIDAD TOTAL	9/11	9/11	9/11	9/11	9/11

Evaluación de calidad del aleatorizado cross-over (Hill 2013)

Author surname	Year	Publication type	Randomisation Decision	Randomisation Supporting statements	Allocation concealment Decision	Allocation concealment Supporting statements	Are participants blinded? Decision	Are participants blinded? Supporting statements
Hill	2013	Full publication	Riesgo poco claro	No se proporciona información	Riesgo poco claro	No se proporciona información	Riesgo poco claro	No se proporciona información

Are personnel blinded? Decision	Are personnel blinded? Supporting statements	Incomplete outcome data Decision	Incomplete outcome data Supporting statements	Selective reporting Decision	Selective reporting Supporting statements	Other biases Decision	Other biases Supporting statements
Riesgo poco claro	No se proporciona información	Bajo riesgo	16 de 16	Bajo riesgo	Protocolo de estudio disponible	Bajo riesgo	No otros aparentes sesgos

Criteria "high" no. out of 7	Criteria "low" no. out of 7	Criteria "unclear" no. out of 7	Comments
0	3	4	Cross over trial

Características de los estudios de costo efectividad

	Nguyen 2016	Panichi 2015	Ruggeri 2014	Thompson 2013	Bernard 2013
País	Singapur	Italia	Italia	Reino Unido	Reino Unido
Horizonte temporal	De por vida (30 años)	7 años	3 años	De por vida	20 años
Costo Sevelamer	S\$ 1.41 (US\$ 1.0)	--	€ 0.94 (US\$ 0.99)	£ 0.8192 (US\$ 1.01)	£ 0.91 (US\$ 1.01)
Costo Carbonato de Ca	S\$ 0.192 (US\$ 0.14)	--	€ 0.033 (US\$ 0.03)	£ 0.0900 (US\$ 0.11)	£ 0.0483 (US\$ 0.06)
Costos considerados	Medicamentos, diálisis y hospitalización	Hospitalizaciones, pruebas diagnósticas y medicamentos	Medicamentos y hospitalización	Medicamentos y diálisis	Medicamentos y hospitalización
Sobrevida global	HR: 0.88	RR: 0.56	HR: 0.20	HR: 0.45	NNT para evitar una muerte: 33 pacientes
Umbral	S\$ 61,000 x QALY (US\$44,461 x QALY)	€ 40,000 x LYG (US\$ 44,753 x LYG)	€ 20,000 x LYG (US\$ 22,376 x LYG)	£ 30,000 x QALY (US\$ 38,184 x QALY)	£ 30,000 x QALY (US\$ 38,184 x QALY)
ICER	S\$ 51,756 x QALY	€ 28,257 x LYG	€ 32,506 x LYG	£ 23,878 x QALY £ 18,193 x LYG	£ 22,157 x QALY £ 13,427 x LYG
ICER en US\$	US\$ 37,724 x QALY	US\$ 31,614 x LYG	US\$ 36,368 x LYG	US\$ 29,363.74 x QALY US\$ 22,374.95 x LYG	US\$ 28,201 x QALY US\$ 17,090 x LYG

PREGUNTA 4 ¿Qué tratamiento farmacológico utilizar en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperfosfatemia mas hipercalcemia?**Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de la evidencia**

	Objetivo	No de estudios incluidos	Exposición	Resultados
JAMAL 2009	Determinar los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato vs los quelantes no cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares y calcificación vascular en pacientes con enfermedad renal crónica.	Se incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA)	Quelantes cálcicos de fosfato vs quelantes no cálcicos	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.
Navaneethan 2011	Determinar los beneficios y daños de los quelantes de fosfato en pacientes con enfermedad renal crónica, con particular atención en los parámetros bioquímicos, morbilidad musculo-esquelética y cardiovascular, hospitalización y mortalidad.	Se incluyeron sesenta estudios, entre ECAs y quasi ECAs	Cualquier quelante de fosfato versus placebo u otro quelante de fosfato	Los quelantes de fosfato 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.
Jamal 2013	Determinar los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato vs los quelantes no cálcicos en la mortalidad de pacientes con enfermedad renal crónica.	Se identificaron 18 estudios: quince ECAs, 2 estudios de cohorte, una cohorte retrospectiva y un estudio transversal.	Quelantes cálcicos de fosfato vs quelantes no cálcicos	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.
Patel 2016	Determinar los efectos del sevelamer vs los quelantes cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares, hospitalización y efectos adversos en pacientes con enfermedad renal crónica.	Se incluyeron 25 estudios, entre ECAs y quasi ECAs	Sevelamer vs quelantes no cálcicos	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.
Sekercioglu 2016	Determinar los efectos de la administración de quelantes cálcicos de fosfato y quelantes no cálcicos en la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y hospitalización en pacientes con enfermedad renal crónica.	Se incluyeron 28 ECAs	Quelantes cálcicos de fosfato y quelantes no cálcicos	Se observó mayor mortalidad con quelantes cálcicos vs sevelamer o quelantes no cálcicos. No diferencias en la mortalidad cardiovascular entre quelantes cálcicos vs no cálcicos.

Evaluación de calidad de revisiones sistemáticas utilizando la herramienta AMSTAR

Autor, año	Jamal 2009	Navaneethan 2011	Jamal 2013	Patel 2015	Sekercioglu 2016
1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?	Si	Si	Si	Si	Si
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?	Si	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?	Si	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	No	No	No	No	No
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No	No	No	No	No
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?	Si	Si	Sí	Si	Si
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	Si	Si	Si	Si	Si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	Si	Si	Si	Si	Si
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?	Si	Si	Si	Si	Si
CALIDAD TOTAL	9/11	9/11	9/11	9/11	9/11

PREGUNTA 5 *¿Cuál es el nivel sérico objetivo de hormona paratiroidea en los pacientes con enfermedad renal crónica?*Características de la revisión sistemática incluida en la síntesis de la evidencia

	Objetivo	No de estudios incluidos	Exposición	Resultados
Palmer 2015	<i>Evaluar el supuesto que el efecto de los medicamentos sobre los parámetros bioquímicos en pacientes con enfermedad renal crónica está correlacionados con los efectos de los medicamentos en la mortalidad general y mortalidad cardiovascular.</i>	<i>Se incluyeron 32 estudios randomizados</i>	<i>Quelantes de fosfato, cinecalcet, componentes de la vitamina D, bifosfonatos, calcitonina, placebo o manejo estándar.</i>	<i>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 enfermedad renal crónica. Coeficiente de correlación negativa: -0.64 (-0.85 a -0.15)</i>

Evaluación de la calidad de **estudios observacionales** en base a la escala *New Castle Ottawa*

Cohortes	Streja 2014	Fernández-Martín 2015
1 Representatividad de la cohorte expuesta (<i>representativo o cercano al promedio en la comunidad</i>)	No	Si
2 Selección de la cohorte no expuestos (<i>de la misma comunidad que los expuesto</i>)	Si	Si
3 Evaluación de la exposición (<i>registros confiables, entrevista estructurada</i>)	Si	Si
4 El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	Si	Si
5 Se ajustó por los confusores principales (<i>ej.: edad, sexo</i>)	Si	Si
6 Se ajustó por al menos tres factores adicionales	Si	Si
7 Evaluación del desenlace (<i>evaluación ciega independiente, uso de registros</i>)	Si	Si
8 El seguimiento tuvo la duración apropiada para el desarrollo del evento	No	No
9 Cumplimiento del seguimiento (<i>seguimiento completo</i>)	Si	Si
CALIDAD TOTAL	7/9	8/9

Características de los estudios de cohorte incluidos

Estudio	Diseño	Participantes	Exclusiones	Evento de interés	Resultados
Streja 2014	Cohorte retrospectiva	Pacientes en una institución de hemodiálisis de los Estados Unidos (DaVita Inc).	Pacientes en diálisis peritoneal o con datos incompletos.	Mortalidad	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)
Fernández-Martín 2015	Cohorte prospectiva	Pacientes con enfermedad renal crónica mayores de 18 años, de 227 centros de diálisis de 20 países europeos.	Pacientes que no contaban con datos iniciales.	Mortalidad por todas las causas.	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.

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

Características de la revisión sistemática incluida en la síntesis de la evidencia

	Objetivo	No de estudios incluidos	Exposición	Resultados
Palmer 2011	Valorar 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)

Evaluación de calidad de la **revisión sistemática** utilizando la herramienta AMSTAR

Autor, año	Palmer 2011
1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?	Si
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?	Si
4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	Si
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	No
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?	Si
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	Si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	No
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?	Si
CALIDAD TOTAL	7/11

Características de los estudios de cohorte incluidos

Estudio	Diseño	Participantes	Exclusiones	Evento de interés	Resultados
Floege 2011	Cohorte prospectiva	Pacientes con enfermedad renal crónica, de centros de diálisis de once países (European Fresenius Medical Care).	Pacientes con historia de paratiroidectomía, uso de cinacalcet; así como los pacientes que permanecieron en el estudio por menos de tres meses.	Mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular	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).
Rhee 2013	Cohorte retrospectiva	Pacientes mayores de 18 años con enfermedad renal crónica terminal, de un centro de diálisis (DaVita)	Pacientes con data incompleta o pérdidas en el seguimiento.	Mortalidad por todas las causas	Entre 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).
Hasuike 2013	Cohorte prospectiva	Pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a diálisis (Nishinomiya)	Pacientes con neoplasias, pacientes con alta función renal residual y pacientes con diálisis estable.	Mortalidad cardiovascular	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)
Fernández-Martín 2015	Cohorte prospectiva	Pacientes con enfermedad renal crónica mayores de 18 años, de 227 centros de diálisis de 20 países europeos.	Pacientes que no contaban con datos iniciales.	Mortalidad por todas las causas.	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)

Evaluación de la calidad de **estudios observacionales** en base a la escala *New Castle Ottawa*

Cohortes	Floege 2011	Rhee 2013	Hasuike 2013	Fernández-Martín 2015
1 Representatividad de la cohorte expuesta (representativo o cercano al promedio en la comunidad)	Si	Si	Si	Si
2 Selección de la cohorte no expuestos (de la misma comunidad que los expuestos)	Si	Si	Si	Si
3 Evaluación de la exposición (registros confiables, entrevista estructurada)	Si	Si	Si	Si
4 El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	Si	Si	Si	Si
5 Se ajustó por los confusores principales (ej.: edad, sexo)	Si	Si	No	Si
6 Se ajustó por al menos tres factores adicionales	Si	Si	No	Si
7 Evaluación del desenlace (evaluación ciega independiente, uso de registros)	Si	Si	Si	Si
8 El seguimiento tuvo la duración apropiada para el desarrollo del evento	No	Si	Si	No
9 Cumplimiento del seguimiento (seguimiento completo)	No	No	No	Si
CALIDAD TOTAL	7/9	8/9	6/9	8/9

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

Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de la evidencia

	Objetivo	No de estudios incluidos	Exposición	Resultados
Duranton 2013	<i>Evaluar 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.</i>	<i>14 estudios de cohorte, siete prospectivos y siete retrospectivos.</i>	<i>Vitamina D versus placebo o no tratamiento.</i>	Los pacientes con hiperparatiroidismo que reciben vitamina D disminuyen 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).
Ballinger 2014	<i>Evaluar los beneficios y daños del cinacalcet en pacientes adultos con enfermedad renal crónica.</i>	<i>18 ensayos clínicos aleatorizados</i>	<i>Cualquier agente calcimimético (cinacalcet HCl (AMG-073, NPS R-467 or NPS R-568).</i>	La terapia con cinacalcet no disminuye la mortalidad por todas las causas (RR 0.97, IC 95% 0.89-1.05). Sin embargo, previene la hipercalcemia (RR 0.23, IC 95% 0.05-0.97).
Cai 2016	<i>Evaluar la eficacia y seguridad del paricalcitol versus los activadores no selectivos del receptor de la vitamina D</i>	<i>10 ensayos clínicos aleatorizados</i>	<i>Paricalcitol mas tratamiento de rutina vs activadores no selectivos del receptor de la vitamina D (calcitriol y alfa calcidol) más tratamiento de rutina.</i>	No 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),
Sekercioglu 2016	<i>Comparar la eficacia del cinacalcet versus el tratamiento estándar en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.</i>	<i>24 ensayos clínicos aleatorizados</i>	<i>Cinacalcet</i>	Cinacalcet no reduce 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).

Autor, año	Duranton 2013	Ballinger 2014	Cai 2016	Sekercioglu 2016
1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?	Si	Si	Si	Si
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	Si	Si	No	No
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No	Si	No	No
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?	Si	Si	Si	Si
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	Si	Si	Si	Si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	Si	No	Si	Si
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?	Si	Si	Si	Si
CALIDAD TOTAL	10/11	10/11	9/11	9/11

Características del estudio primario incluido en la síntesis de evidencia.

Estudio	Diseño y tamaño de muestra	Participantes	Exclusiones	Intervención	Comparación	Resultados
Raggi 2011	Ensayo clínico aleatorizado <i>open label</i> , 360 pacientes	Pacientes mayores de 18 años en hemodiálisis por más de tres meses, con PTHi mayor de 300 pg/ml	Haber recibido cinacalcet, sevelamer, carbonato de lantano o hidróxido de aluminio en los treinta días previos.	Cinacalcet	Análogos de vitamina D	La mediana del score de calcificación de la arteria coronaria (CAC) scores aumentó 24% (-22%, 119%) en el grupo cinacalcet y 31% (-9%,179%) en el grupo de análogos de la vitamina D (p = 0.073). Los cambios correspondientes en el volumen de CAC scores fueron 22% (-12%,105%) y 30% (-6%, 133%; P = 0.009).

Evaluación de calidad del aleatorizado open label

Author surname	Year	Publication type	Randomisation Decision	Randomisation Supporting statements	Allocation concealment Decision	Allocation concealment Supporting statements	Are participants blinded? Decision	Are participants blinded? Supporting statements
Raggi	2010	Full publication	Riesgo poco claro	No se proporciona información	Riesgo poco claro	Método de ocultación no se describe	Bajo riesgo	No es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento

Are personnel blinded? Decision	Are personnel blinded? Supporting statements	Incomplete outcome data Decision	Incomplete outcome data Supporting statements	Selective reporting Decision	Selective reporting Supporting statements	Other biases Decision	Other biases Supporting statements
Bajo riesgo	No es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento	Riesgo poco claro	No hay datos suficientes	Riesgo poco claro	Protocolo de estudio no disponible	Bajo riesgo	No otros aparentes sesgos

Criteria "high" no. out of 7	Criteria "low" no. out of 7	Criteria "unclear" no. out of 7	Comments
0	3	4	Open label trial

Características de los estudios de costo efectividad

	Lorenzoni 2015	Menezes 2016	Manjarres 2016
País	USA Reino Unido	Brasil	Ecuador
Horizonte temporal	10 años y de por vida	De por vida	1 año y 5 años
Costo Paricalcitol	No describe	US\$ 15.07	US\$ 31.25
Costo Análogo no selectivo	No describe	US\$ 4.82	US\$ 0.21
Costo incremental	USA: - US\$ 1,941 UK: £ 3,224	US\$ 6,876.13	Año 1: US\$ -5,568.52 Año 5: US\$ -32,414.00
Costos considerados	Costos asociados con insuficiencia renal y complicaciones, medicamentos, diálisis, trasplante, monitoreo de rutina y tratamientos preventivos	Costos de los medicamentos, diálisis, hospitalización, post hospitalización y muerte	Costo de medicamentos, eritropoyetina, hierro intravenoso y hospitalización
Efectividad incremental	USA: 0.43 UK: 0.465	2.17 años de vida ganados	No aplica
Umbral	US\$ 5,000/QALY UK: £ 10,000/QALY	US\$ 29,544.52	No aplica
ICER	USA: paricalcitol es dominante UK: £ 6,933/QALY	US\$ 3,167.58/año de vida	No aplica

PREGUNTA 8 ¿Es conveniente la paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica?Características de la revisión sistemática incluida en la síntesis de la evidencia

	Objetivo	No de estudios incluidos	Exposición	Resultados
Chen 2016	Valorar el efecto de la paratiroidectomía (versus el tratamiento médico) sobre la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario.	13 estudios de cohorte	Paratiroidectomía tratamiento médico versus	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).

Evaluación de calidad de la **revisión sistemática** utilizando la herramienta AMSTAR

Autor, año	Chen 2016
1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?	Si
2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?	Si
4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?	No
5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No
6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?	Si
8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?	Si
9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	Si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	Si
11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?	Si
CALIDAD TOTAL	9/11

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

Características de los estudios primarios identificados

Estudio	Diseño y tamaño muestral	Población	Intervención	Comparador	Resultados
Ogawa 2009	Transversal, retrospectivo. 63 pacientes	Pacientes en hemodiálisis de la Unidad de Diálisis del hospital Hidaka.	Score de calcificación de la arteria aorta (AoACS) usando radiografía de tórax	Volumen de calcificación de la arteria aorta (AoACV) usando tomografía computarizada multicorte	AoACS altamente correlacionado con AoACV ($r=0.635$, $p<0.001$)
Breznik 2013	Transversal, prospectivo. 28 pacientes	Pacientes en hemodiálisis de la University Clinical Centre Maribor, Eslovenia	Score de calcificación de la aorta abdominal (AACS) usando radiografía lumbar lateral. Score simple de calcificación vascular (SVCS) usando radiografía de pelvis y mano.	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 ($p < 0.004$)

Evaluación de riesgo de sesgos de estudios de pruebas diagnósticas mediante el instrumento QUADAS-2

Estudio	Probabilidad de sesgos				Preocupación de la aplicabilidad de los resultados		
	Selección de los individuos	Prueba Índice	Prueba de referencia	Flujos y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba Índice	Prueba de referencia
Ogawa 2009	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
Breznik 2013	Baja	?	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
Baja= Probabilidad baja, Alta =Probabilidad alta, ?= Probabilidad incierta							

IX. Anexo 9: Escore de Kauppila – Calcificación de aorta abdominal

GRADING



0: no calcific deposits in front of the vertebra

1: small scattered calcific deposits filling less than 1/3 of the longitudinal wall of the aorta

2: 1/3 – 2/3 of the wall calcified

3: 2/3 or more of the wall calcified

Level	Affected segment	Scores for individual segments		Composite score (AAC)
		Posterior Wall Range 0-3	Anterior Wall Range 0-3	Anterior-Posterior severity Range 0-6
L1	1	1	0	1
L2	1	2	1	3
L3	1	3	2	5
L4	1	3	3	6
Total	4	9	6	15
Maximum	4	12	12	24

La valoración de la calcificación fue evaluada en la pared anterior y posterior de la aorta abdominal, adyacente a la vértebra L1–L4

[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]