

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

**a. Factores de riesgo y Prevención**

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

**b. Diagnóstico y tratamiento**

**b.1 DIAGNÓSTICO DE ALTERACIONES BIOQUÍMICAS**

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

**\* INTRODUCCIÓN**

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

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

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

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

**\* DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA**

**REVISIONES SISTEMÁTICAS:**

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

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

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

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

#### ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados

#### ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

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

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

OTROS:

No recuperados.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

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

**No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.**

\* RIESGOS/BENEFICIOS

*Riesgos*

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

*Beneficios*

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

**Los beneficios superan los riesgos.**

\* VALORES Y ACEPTABILIDAD

*A favor*

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

*En contra*

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

ACEPTABILIDAD

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

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* USO DE RECURSOS**

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* FACTIBILIDAD**

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

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

**\* COMENTARIO FINAL**

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

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

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

\* INTRODUCCIÓN

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

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

\* DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

No recuperadas.

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperadas.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

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

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

OTROS:

No recuperados.

#### CALIDAD DE LA EVIDENCIA

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

**No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.**

#### \* RIESGOS/BENEFICIOS

##### *Riesgos*

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

##### *Beneficios*

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

**Los beneficios superan los riesgos.**

#### \* VALORES Y ACEPTABILIDAD

##### *A favor*

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

##### *En contra*

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

#### ACEPTABILIDAD

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

**Incertidumbre: NO.**

#### \* USO DE RECURSOS

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

**Incertidumbre: NO.**

#### \* FACTIBILIDAD

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

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

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

**\* COMENTARIO FINAL**

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

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