

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 vario 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 supervivencia 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.

<p><u>RECOMENDACIÓN 3.</u> <i>En pacientes con ERC estadio 3 – 5, recomendamos usar agentes quelantes de fósforo en el tratamiento de la hiperfosfatemia progresiva o persistente. Y en pacientes con ERC estadio 5D, 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.</i> <i>Se recomienda el uso de quelantes no cálcicos sobre los quelantes cálcicos, debido que se asocian a un menor riesgo de mortalidad.</i></p>	<p>Recomendación FUERTE A FAVOR</p>
---	--

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).

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

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

*** DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA**

REVISIONES SISTEMÁTICAS:

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

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

todas las causas comparado con los quelantes cálcicos(43) y ese mismo año (Sekercioglu) se determinó los efectos de la administración de quelantes de fósforo cálcicos y no cálcicos en la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y hospitalización en pacientes con enfermedad renal crónica. Se incluyeron 28 ECAs. No se halló diferencias en la mortalidad cardiovascular entre quelantes cálcicos versus no cálcicos(44).

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

No recuperados.

OTROS:

No recuperados.

No existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.

* RIESGOS/BENEFICIOS

Riesgos

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

Beneficios

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

Los beneficios superan los riesgos.

* VALORES Y ACEPTABILIDAD

A favor

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

En contra

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

ACEPTABILIDAD

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

Incertidumbre: NO.

*** USO DE RECURSOS**

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

Incertidumbre: NO.

*** FACTIBILIDAD**

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

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

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

*** COMENTARIO FINAL**

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

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