

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

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

Incertidumbre: NO.

* USO DE RECURSOS

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

Incertidumbre: SI.

* FACTIBILIDAD

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

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

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

*** COMENTARIO FINAL**

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

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

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

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

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

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

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

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

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

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

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

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

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

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

OTROS:

No recuperados.

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

* RIESGOS/BENEFICIOS

Riesgos

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

Beneficios

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

Los beneficios superan los riesgos.

* VALORES Y ACEPTABILIDAD

A favor

Los profesionales de salud, preferirían que los niveles de PTH sean controlados, de ser posible, dentro de rangos de normalidad y lograr un mejor control de la enfermedad. En diversas y

específicas situaciones, estos niveles si no son cercanos a la normalidad, pueden ser lo suficientemente permitidos como para aceptarlo para el mejor control de la enfermedad del paciente y que este apoye la acción implementada.

En contra

Los pacientes podrían mostrar disconformidad a las múltiples tomas de muestra de sangre para el monitoreo de los valores séricos de PTH, más por el malestar que produce el procedimiento. Adicionalmente, el curso crónico de la enfermedad de fondo, produce en el paciente la sensación de sufrimiento que podría determinar una actitud negativa hacia el monitoreo.

ACEPTABILIDAD

Los pacientes y los profesionales de salud tendrían mejor aceptación a brindar y recibir los tratamientos conoedores 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 lo medicamentos para mejorar el control y la evolución de la enfermedad de los pacientes.

Incertidumbre: NO.

*** BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

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

*** COMENTARIO FINAL**

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

<p><u>RECOMENDACIÓN 6.</u></p> <p><i>En pacientes con ERC estadio 3-5D, sugerimos iniciar tratamiento cuando los valores de PTH se encuentren por encima de los valores objetivos.</i></p>	<p align="center">Recomendación CONDICIONAL A FAVOR</p>
--	--

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