

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ENSAYOS CLÍNICOS:

No recuperados.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

No recuperados.

OTROS:

No recuperados.

ESTUDIOS DE COSTO EFECTIVIDAD

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

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

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

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

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

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

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

**\* RIESGOS/BENEFICIOS**

*Riesgos*

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

*Beneficios*

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

**Los beneficios superan los riesgos.**

**\* VALORES Y ACEPTABILIDAD**

*A favor*

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

*En contra*

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

**ACEPTABILIDAD**

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* USO DE RECURSOS**

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* FACTIBILIDAD**

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

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

**\* COMENTARIO FINAL**

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

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

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Es razonable que la selección de la droga inicial para el tratamiento de la PTH elevada sea calcitriol.</i></li> <li>• <i>Sugerimos que en caso de resistencia a calcitriol, consistente en niveles PTH&gt;600 al uso de calcitriol (dosis máximas tolerables) después de seis meses, emplear ASRVD como paricalcitol.</i></li> <li>• <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></li> <li>• <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></li> <li>• <i>En presencia de calcificaciones vasculares sugerimos no utilizar calcitriol.</i></li> <li>• <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></li> <li>• <i>Recomendamos que, en pacientes con hipercalcemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.</i></li> <li>• <i>Sugerimos que, en pacientes con hiperfosfatemia, el calcitriol u otro esteroide de la vitamina D sea reducido o interrumpido.</i></li> <li>• <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></li> </ul>	
--	--

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

**\* INTRODUCCIÓN**

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

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

**\* DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA**

**REVISIONES SISTEMÁTICAS:**

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

**ENSAYOS CLÍNICOS:**

No recuperados.

**ESTUDIOS OBSERVACIONALES:**

No recuperados.

**OTROS:**

No recuperados.

**Existe incertidumbre sobre la calidad de la evidencia.**

**\* RIESGOS/BENEFICIOS**

*Riesgos*

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

*Beneficios*

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

**Los beneficios superan los riesgos.**

**\* VALORES Y ACEPTABILIDAD**

*A favor*

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

*En contra*

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

**ACEPTABILIDAD**

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

**Incertidumbre: SI.**

**\* USO DE RECURSOS**

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* FACTIBILIDAD**

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

**Incertidumbre: NO.**

**\* BRECHAS, NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN**

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

**\* COMENTARIO FINAL**

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

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