

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

M<sup>a</sup> Ángeles López-Montenegro Soria

PATROCINAN:



## 1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. DEFINICIÓN Y COMPLICACIONES

### 1.1. DEFINICIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) engloba un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan a la estructura y función renal, con presentación clínica muy variable en función de su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión. La prevalencia de ERC se sitúa alrededor del 10% en la población general, siendo más elevada en pacientes de edad superior a 64 años. Alrededor del 1-1,5% requieren tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

Para la definición de la ERC es necesaria la presencia de al menos uno de los siguientes criterios durante más de 3 meses (tabla 1):

Criterios de ERC	
<b>Marcadores de daño renal</b>	Albuminuria elevada. Anormalidades en el sedimento urinario. Anormalidades electrolíticas y otras alteraciones de origen tubular. Anormalidades estructurales histológicas. Alteraciones estructurales en pruebas de imagen. Trasplante renal.
<b>TFG disminuido</b>	TFG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

TFG: Tasa de filtrado glomerular

Tabla 1. Criterios que definen la enfermedad renal crónica (ERC).

## 1.2. CLASIFICACIÓN

La ERC se clasifica en función del valor del **filtrado glomerular (FG)** y del grado de **albuminuria**.

En las tablas 2 y 3 se clasifica la ERC en función del FG y de la albuminuria, respectivamente.

Categoría	TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Descripción
<b>G1</b>	≥90	Daño renal con TFG normal
<b>G2</b>	60-89	Daño renal y ligero descenso de la TFG
<b>G3a</b>	45-59	Descenso ligero-moderado de la TFG
<b>G3b</b>	30-44	Descenso moderado de la TFG
<b>G4</b>	15-29	Prediálisis
<b>G5</b>	<15	Diálisis

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

Tabla 2. Clasificación de la ERC por categorías en función del filtrado glomerular (FG)

Categoría	Cociente albumina/creatinina	Descripción
<b>A1</b>	<30	Normal a ligeramente elevada
<b>A2</b>	30-300	Moderadamente elevada
<b>A3</b>	>300	Muy elevada

Tabla 3. Clasificación de la ERC por categorías en función de la albuminuria

La progresión y la evolución de la ERC es muy variable entre los pacientes que la padecen. Se ha realizado un nomograma para establecer el pronóstico de la ERC en función de la relación entre la tasa de filtrado glomerular estimada y la excreción de albúmina (tabla 4).

Pronóstico de ERC		Categoría de albuminuria		
		A1	A2	A3
Categoría de FG	G1	Verde	Amarillo	Naranja
	G2	Verde	Amarillo	Naranja
	G3a	Amarillo	Naranja	Rojo
	G3b	Naranja	Rojo	Rojo
	G4	Rojo	Rojo	Rojo
	G5	Rojo	Rojo	Rojo

Verde: bajo riesgo (si no hay datos de lesión renal no se clasificaría como ERC); Amarillo: moderadamente aumentado; Naranja: alto riesgo; Rojo: muy alto riesgo.

Tabla 4. Pronóstico de la ERC en función del filtrado glomerular y la albuminuria

### 1.3. SINTOMATOLOGÍA Y COMPLICACIONES

Los síntomas no suelen ser apreciables hasta que se ha perdido un 80-90% de la función renal por ello en muchas ocasiones no se diagnostica la enfermedad hasta que no se encuentra en estadios muy avanzados. Además de la albuminuria y del incremento de la creatinina sérica en muchos casos se produce una disminución del tamaño de los riñones que adoptan un aspecto contraído.

A medida que la función renal se deteriora aparecen una serie de **complicaciones**, algunas de ellas se estudiarán en profundidad más adelante:

Trastornos hidroelectrolíticos: al reducirse el número de nefronas existe una mayor carga de solutos para las nefronas funcionantes, provocando una diuresis osmótica a la que se suma la incapacidad para concentrar o diluir la orina. Debido a las alteraciones de la excreción y reabsorción de electrolitos, se producen alteraciones en las concentraciones séricas de los mismos. Así, el potasio, el fosfato y el sulfato aumentan su concentración, mientras que la concentración de calcio disminuye. Además, se presenta acidosis cuya intensidad se refleja en el descenso del bicarbonato y del pH plasmáticos.

**Hipertensión arterial:** definida como presión arterial sistólica >140 mmHg, presión arterial diastólica >90 mmHg o uso de medicación antihipertensiva. Constituye la complicación más frecuente en el paciente con ERC, a menudo consecuencia de la expansión del volumen extracelular.

**Anemia:** está causada principalmente por la reducción en la producción de eritrocitos debido a una menor producción renal de eritropoyetina. Sin embargo, con frecuencia coexisten otras causas como la ferropenia, el estado inflamatorio crónico o la hemólisis.

**Alteraciones del metabolismo óseo-mineral:** como consecuencia de la falta de hidroxilación renal del 25-OH-colecalciferol, se producen alteraciones complejas en el metabolismo del calcio y en la secreción de hormona paratiroidea que, asociadas a la retención de fosfato dan lugar a la aparición de alteraciones del metabolismo óseo-mineral con sus distintas manifestaciones clínicas.

**Trastornos digestivos:** los enfermos con ERC presentan una incidencia de hemorragia digestiva superior a la de la población general. Por otra parte, cuando el filtrado glomerular desciende, los trastornos digestivos en forma de náuseas y/o vómitos son frecuentes.

#### **Trastornos neuromusculares:**

- Neuropatía periférica. Su inicio suele ser de tipo sensitivo (quemazón, parestesias nocturnas).
- Trastornos musculares. Consisten fundamentalmente en calambres y mioclonias secundarias a hiponatremia e hipocalcemia, respectivamente.
- Trastornos cerebrales. Generalmente asociados a la hipertensión, se presentan en forma de convulsiones.
- Trastornos de la consciencia. Aparecen en las fases finales y, en general, son de causa múltiple.

**Lesiones cutáneas:** la pigmentación amarillenta del enfermo renal crónico es muy característica y se debe especialmente a la anemia y la hiperbilirrubinemia. Las lesiones cutáneas producidas por el rascado, debido a un prurito intenso, son un síntoma muy común, que en ocasiones son la manifestación de una hipercalcemia por hiperparatiroidismo secundario.

En la siguiente tabla se representa la prevalencia de las complicaciones más habituales en los pacientes con enfermedad renal crónica según la tasa de filtrado glomerular:

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Complicación (%)	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )				
	>90	60-89	45-59	30-44	<30
<b>HTA</b>	18,3	41	71,8	78,3	82,1
<b>Anemia</b>	4	4,7	12,3	22,7	51,5
<b>Hiperparatiroidismo</b>	5,5	9,4	23	44	72,5
<b>Hiperfosfatemia</b>	7,2	7,4	9,2	9,3	23
<b>Déficit de Vit D</b>	14	9	10,7	10,7	27,2
<b>Acidosis</b>	11,2	8,4	9,4	18	31,5
<b>Hipoalbuminemia</b>	1	1,3	2,8	8	7,5

Tabla 5. Frecuencia (%) de complicaciones asociadas a la ERC

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS  Pfizer  SANOFI

## 2. ANEMIA EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### 2.1. DEFINICIÓN

La anemia es una complicación frecuente del paciente con ERC que se asocia con una disminución en la calidad de vida y un aumento del riesgo de padecer otras complicaciones clínicas, entre ellas un importante incremento del riesgo cardiovascular.

En pacientes con ERC, la anemia se define como la situación en la que la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre, se encuentra dos desviaciones estándar por debajo de la concentración media de Hb de la población general, corregida por edad y sexo.

Los valores de Hb que definen la anemia dependerán de la edad y el sexo, según las guías KDIGO se considera anemia en adultos y niños mayores de 15 años con ERC cuando la Hb es menor a 13 g/dL en hombres y menor a 12 g/dL en mujeres.

La principal **causa** de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja, aunque puede deberse a otros motivos como:

- Respuesta eritropoyética reducida en la médula ósea debido a la presencia de toxinas urémicas o al estado inflamatorio.
- Reducción de hierro disponible para la eritropoyesis.
- Vida media de los hematíes más corta.
- Déficits vitamínicos (vitamina B12 y ácido fólico).
- Pérdidas de sangre durante la diálisis.
- Sangrados gastrointestinales.

La anemia puede aparecer en estadios precoces de la enfermedad (ERC estadio 2 y 3), no obstante, en pacientes en estadios más avanzados y en diálisis se presenta en más del 50% de los casos.



## 2.2. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La anemia asociada a la ERC es habitualmente normocítica y normocrómica y sin ferropenia (ferritina >100 ng/mL e índice de saturación de transferrina >20%).

El **estudio** inicial de la anemia que se sospecha de origen renal debe incluir:

- Hemograma completo con Hb, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), recuento leucocitario y recuento plaquetario.
- Recuento de reticulocitos absolutos.
- Parámetros del metabolismo férrico: hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de la transferrina (IST).
- Niveles de vitamina B12 y ácido fólico.

La **frecuencia óptima de monitorización de la anemia** en el paciente con ERC dependerá del nivel de Hb inicial y del estadio de la ERC, así las guías KDIGO recomiendan medir los niveles de Hb con la siguiente periodicidad:

- ✓ En pacientes **sin anemia conocida** cuando exista sintomatología (astenia, disnea, taquicardia) y:
  - Al menos *anualmente* en pacientes con ERC estadio 3.
  - Al menos *dos veces al año* en pacientes con ERC estadio 4-5 que no estén en diálisis.
  - Al menos *cada 3 meses* en pacientes con ERC estadio 5 en diálisis peritoneal o hemodiálisis.
- ✓ En pacientes **con anemia y no tratados con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE)**:
  - Al menos *cada 3 meses* en pacientes con ERC estadio 3-5 que no estén en diálisis o con ERC estadio 5 en diálisis peritoneal.
  - Al menos *mensualmente* en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

✓ En pacientes **con anemia y tratados con AEE:**

- Al menos *mensualmente* en fase de corrección.
- Al menos *cada 3 meses* en fase de mantenimiento en pacientes no dializados.
- Al menos *mensualmente* en pacientes en hemodiálisis y *cada 2 meses* en pacientes en diálisis peritoneal.

En pacientes en hemodiálisis se aconseja que la muestra se obtenga inmediatamente antes de la sesión de diálisis y en el día intermedio de la semana.

PATROCINAN:



## 2.3. TRATAMIENTO

### 2.3.1. Hierro

El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ERC a causa de muchos factores, entre ellos se encuentran: las pérdidas de sangre por el dializador en los pacientes en diálisis, el número elevado de extracciones sanguíneas, los procedimientos quirúrgicos o la reducción en la absorción de hierro producida por fármacos.

El déficit de hierro en la ERC puede ser:

- **Déficit absoluto:** depleción de reservas férricas. Concentración sérica de ferritina < 100 ng/mL e IST < 20%.
- **Déficit funcional:** Concentración sérica de ferritina normal/alta e IST < 20%.

El déficit de hierro puede causar anemia y una respuesta disminuida a los AEE, por lo que debe corregirse a fin de asegurar una optimización de la eritropoyesis. Así, la administración de hierro puede aumentar los niveles de Hb y en algunos pacientes permite conseguir los niveles de Hb óptimos.

La **ferroterapia está indicada** en el paciente con ERC en las siguientes situaciones:

- Déficit absoluto de hierro.
- Si se desea aumento de la Hb sin iniciar AEE. Cuando IST es <25% y ferritina < 200 ng/mL en ERC estadio 5 sin diálisis (o ferritina <300 ng/mL en diálisis).
- Si se desea aumento de la Hb sin aumentar la dosis de AEE.
- Si se desea reducir la dosis de AEE. Cuando IST es <30% y ferritina < 300 ng/mL.

En todas las situaciones el **objetivo de la ferroterapia** es alcanzar unos niveles de ferritina de 200-500 ng/mL y de IST de 30%.

Se recomienda **evaluar** los parámetros férricos con la siguiente frecuencia:

- Al inicio de la terapia con AEE.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

- Cuando se modifique la dosis de AEE.
- Cada 3 meses durante el tratamiento con AEE.
- Cuando se produzca un sangrado activo.

## Hierro oral

En pacientes con ERC que **no están en diálisis** o aquellos que están en diálisis peritoneal es preferible iniciar el tratamiento con hierro por vía oral.

La pauta posológica habitual de hierro por vía oral para un paciente adulto es de **200 mg/día de hierro elemental repartido en 2-3 tomas** (preferentemente sales ferrosas para mejorar su absorción) y en ayunas.

En la siguiente tabla se presentan los compuestos de hierro para administración por vía oral disponibles en España.

PATROCINAN:



Sal de hierro	Medicamento	Contenido de Fe elemental por unidad de dosificación
<b>Sal ferrosa (Fe II)</b>		
Ferroglucina sulfato	Ferrosanol®, Ferbisol® 100 mg	100 mg/cápsula
	Glutaferro gotas® 170 mg/mL	30 mg/mL
Hierro gluconato	Losferron® 695 mg comp	80 mg/comprimido
Hierro lactato	Cromatonbic Ferro® 157,1 mg	37,5 mg/vial bebible
Hierro sulfato	FeroGradumet® 325 mg comp	105 mg/comprimido
	Tardyferon® 256,3 mg comp	80 mg/comprimido
<b>Sal férrica (Fe III)</b>		
Ferrimantol ovoalbúmina	Ferroprotina®, Kilor®, Profer®, Syron®, 600 mg sobres, comp	80 mg/ sobre
	Ferroprotina®, Kilor®, Profer®, Syron® 300 mg sobres, comp	40 mg/ sobre
Ferrocilinato	Podertonic adultos® 1 g sobres	112 mg/ sobre
Hierro succinilcaseina	Ferplex®, Ferrocur®, Lactoferrina® vial de 800 mg	40 mg/vial bebible

Tabla 6. Compuestos de hierro para administración por vía oral disponibles en España.

Los principales problemas asociados al tratamiento con hierro administrado vía oral en la ERC son la intolerancia gastrointestinal, los problemas de absorción intestinal o falta de adherencia.

## Hierro parenteral

Las **indicaciones** para la administración de hierro por vía parenteral en el paciente con ERC dependerán de su situación clínica.

✓ Pacientes que **no están en diálisis**:

- Cuando no se alcanzan los objetivos de parámetros férricos con la ferroterapia oral durante 3 meses o cuando exista intolerancia o malabsorción de hierro por vía oral.
- En anemia grave y ferropenia cuando se requiere un aumento rápido de la Hb.
- En procesos inflamatorios crónicos que muestren déficit funcional de hierro, especialmente si requieren AEE.

✓ Pacientes en **hemodiálisis** SIEMPRE que esté indicada la administración de hierro se realizará por vía parenteral, ya que se considera improbable que alcancen el objetivo con hierro administrado por vía oral, dado sus elevados requerimientos.

✓ Pacientes en **diálisis peritoneal** que presentan déficit de hierro absoluto o funcional, especialmente si reciben AEE.

La determinación de los parámetros férricos se realizará al menos 15 días después de la última dosis de hierro administrado por vía parenteral.

En la siguiente tabla se presentan los compuestos de hierro para administración por vía parenteral disponibles en España.

Formulación	Hierro carboximaltosa	Hierro sacarosa	Hierro dextrano
<b>Medicamento</b>	FERINJECT 100 mg/2 mL, 500 mg/ 10 mL, 1000 mg/20 mL	FERIV VENOFER 100 mg/5 mL	COSMOFER 100 mg/2 mL
<b>Vía administración</b>	IV, PIV, dializador	IV, PIV, dializador	IV, PIV, IM, dializador
<b>Posología</b>	Individualizada según el peso y la Hb.	Individualizada según el peso y la Hb. Pauta posológica de 100 mg-200 mg de 1-3 veces por semana	Individualizada según el peso y la Hb. Pauta posológica de 100 mg-200 mg de 2-3 veces por semana o Perfusión total 20 mg/Kg
<b>Dosis máxima/toma</b>	15-20 mg/Kg (dosis máxima 1000 mg/semana)	200 mg	20 mg/Kg
<b>Dilución</b>	100 mL SF 0,9% ( $\leq$ 500 mg Fe) 250 mL SF 0,9% ( $>$ 500 mg Fe)	100 mL SF 0,9% (100 mg Fe) 200 mL SF 0,9% (200 mg Fe)	100 mL SF 0,9% (100-200 mg Fe)
<b>Tiempo infusión</b>	200 mg en bolo $\leq$ 500 mg en 6 min $>$ 500 mg en 15 min	100 mg en 15 min 200 mg en 30 min	100-200 mg en 30 min o Perfusión total 20 mg/Kg en 4-6 h

Tabla 7. Compuestos de hierro para administración por vía parenteral disponibles en España.

Los principales **efectos adversos** son: alteraciones cutáneas, náuseas, fiebre, mialgia y reacciones de hipersensibilidad graves poco frecuentes.

La **AEMPS** ha emitido varias **notas informativas de seguridad** sobre preparados de hierro de administración intravenosa, en el año 2013 emitió una nota informativa sobre PREPARADOS DE HIERRO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD donde se realizaban las siguientes recomendaciones:

- Los preparados de hierro de administración intravenosa, sólo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.
- No se recomienda la administración de dosis de prueba, ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.
- Los preparados de hierro intravenoso están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se deben utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.
- Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos
- Estos preparados se deben utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.

Posteriormente, en el año 2017 se emitió otra nota informativa recomendando NO INICIAR NUEVOS TRATAMIENTOS CON MONOFERRO® (HIERRO- ISOMALTOÓSIDO) DEBIDO AL RIESGO DE REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD ya que se habían recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de Monoferro®.

### 2.3.2. Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE)

Si tras descartar o corregir otras causas de anemia, el paciente presenta unos parámetros férricos adecuados y la Hb es  $\leq 10$  g/dl, se valorará iniciar tratamiento con AEE en función de la velocidad de disminución de la Hb, la respuesta a terapias previas con Fe, el riesgo de precisar transfusión o la sintomatología de la anemia, siempre considerando los beneficios y los riesgos del tratamiento con AEE (tabla 8).



Beneficio	Riesgo
Reduce el riesgo de transfusiones	Ictus
Mejora los síntomas de la anemia	Hipertensión arterial
Mejora la calidad de vida	Trombosis de acceso vascular
	Progresión del cáncer

Tabla 8. Balance beneficio riesgo del tratamiento con AEE

En el tratamiento de mantenimiento con AEE el objetivo de Hb se individualizará para cada paciente en función de su edad, grado de actividad y comorbilidades asociadas, como norma general la **Hb se debe mantener entre 10-11,5 g/dL**.

En ningún caso se recomienda una **Hb  $\geq$  13 g/dL** durante el tratamiento con AEE, porque no se asocia a una mejoría del pronóstico y está relacionada con un incremento de efectos adversos. Un metaanálisis realizado por Palmer y cols. que incluyó 27 ensayos clínicos aleatorizados concluyó que los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con AEE que alcanzaban valores de Hb elevados tenían más riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares, trombosis del acceso vascular y peor control de la tensión arterial comparado con los pacientes en tratamiento con AEE que alcanzaban valores de Hb menos elevados. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte por todas las causas, el número de eventos cardiovasculares severos ni la velocidad en la necesidad de tratamiento sustitutivo en función del nivel de Hb alcanzado. Del mismo modo, un metaanálisis realizado por Jing y cols. que incluyó 24 ensayos clínicos aleatorizados observó un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con AEE que alcanzaban niveles elevados de Hb respecto a los pacientes con niveles menos elevados de Hb.

## Tipos de AEE y posología

Los AEE son medicamentos de Uso Hospitalario (H) por tanto, se dispensan en las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos de los Servicios de Farmacia de los hospitales. En la siguiente tabla se presentan los AEE disponibles en España, así como su posología en la fase de corrección y de mantenimiento.

Principio Activo	Medicamento	Posología	Posología
		Fase corrección	Fase mantenimiento
<b>DARBEPOETINA ALFA</b>	Aranesp®	0,45 mcg/kg/semana o 0,75 mcg/kg/cada 2 semanas  Si la Hb aumenta mas de 2g/dL en 4 semanas o >12 g/dL. Reducir 25% dosis.  Si la Hb aumenta menos de 1 g/dL en 4 semanas. Aumentar 25% dosis.	1 inyección semanal o cada 2 semanas o mensual
<b>EPOETINA ALFA</b>	Eprex®  Binocrit®	50 UI/kg 3 veces por semana.  El aumento o reducción de dosis será de 25 UI/Kg 3 veces por semana.	<u>Hemodiálisis:</u>  75-300 UI/kg/semana  <u>No hemodiálisis:</u>  Dosis max: 150 UI/kg tres veces por semana, 240 UI/kg/semana (max 20.000 UI) o 480 UI/kg/cada 2 semanas (max 40.000 UI)

<b>EPOETINA BETA</b>	NeoRecormon®	<p>SC: 20 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p>Si aumento de Hb no es adecuada 40 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p>IV: 40 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p>Si aumento de Hb no es adecuada 80 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p>Dosis max: 720 UI/Kg/ semana</p>	1 inyección semanal o quincenal
<b>EPOETINA BETA METOXI-PROPILENGLICOL</b>	Mircera®	<p><u>No dializados:</u> 1,2 mcg/kg mensual o 0,6 mcg/kg cada 2 semanas</p> <p><u>Dializados:</u> 0,6 mcg/kg cada 2 semanas</p> <p>Si la Hb aumenta mas de 2 g/dL en 4 sem o &gt;12 g/dL. Reducir 25% dosis.</p> <p>Si la Hb aumenta menos de 1g/dl en 4 semanas. Aumentar 25% dosis.</p>	<p>1 inyección mensual o cada 2 semanas</p> <p>Si cambio de otros FEE ver dosis equivalentes*</p>
<b>EPOETINA THETA</b>	Eporatio®	<p>SC: 20 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p>Si aumento de Hb no es adecuada 40 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p>IV: 40 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p>Si aumento de Hb no es adecuada 80 UI/Kg 3 veces por semana.</p> <p>Dosis max: 700 UI/kg/ semana</p>	<p>SC: dosis semanal o 3 veces por semana.</p> <p>IV: dosis 2-3 veces por semana.</p> <p>Dosis máxima: 700 UI/kg/ semana</p>

<b>EPOETINA ZETA</b>	Retacrit®	<p><u>Hemodiálisis o No diálisis:</u> 50 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p>El aumento o reducción de dosis será de 25 UI/kg 3 veces por semana.</p> <p><u>Diálisis peritoneal:</u> 50 UI/kg 2 veces por semana.</p>	<p><u>Hemodiálisis:</u> 75-300 UI/kg/ semana.</p> <p><u>No diálisis:</u> dosis máxima 150 UI/kg 3 veces por semana, 240 UI/kg (hasta un máximo de 20.000 UI) una vez por semana o 480 UI/kg (hasta un máximo de 40.000 UI) cada 2 semanas.</p> <p><u>Diálisis peritoneal:</u> 25-50 UI/kg 2 veces por semana.</p>
----------------------	-----------	--	---

Tabla 9. Agentes Estimulantes de Eritropoyesis disponibles en España

En la siguiente tabla se presenta la equivalencia de dosis entre Epoetina, Darbepoetina alfa y Epoetina Beta-Metoxipropilenglicol.

Darbepoetina	Epoetina	Epoetina Beta-Metoxipropilenglicol
<40 mcg/semana	<8000 UI/semana	120 mcg/mes
40-80 mcg/semana	8000-16000 UI/semana	200 mcg/mes
>80 mcg/semana	>16000 UI/semana	360 mcg/mes

Tabla 10. Equivalencia de dosis entre los distintos AEE

Los AEE actualmente comercializados en España son semejantes en cuanto a eficacia y seguridad. Las EPOTINAS ALFA, BETA, THETA y ZETA, presentan una vida media más corta, por tanto, se suelen utilizar de 1 a 3 veces por semana. La DARBEPOETINA tiene una vida media más larga y se puede utilizar dos veces al mes. La EPOETINA BETA METOXI-PROPILENGLICOL tiene una vida media todavía mayor que la anterior, permitiendo la administración mensual.

La **posología** se establece en función de la dosis indicada en ficha técnica individualizando en función de las características del paciente (edad, actividad...), intentando mantener un intervalo de Hb 10-11,5 g/dL.

En la **fase de corrección** la Hb se medirá al menos mensualmente. En general, si la Hb aumenta menos de 1 g/dL en 4 semanas, la dosis del AEE se incrementará un 25%.

Si la Hb aumenta más de 2 g/dL en 4 semanas, o es superior a 12 g/dl la dosis del AEE se reducirá un 25%.

No se deben realizar cambios de dosis en períodos menores a 4 semanas para evitar la variabilidad de la Hb.

En la **fase de mantenimiento**, la Hb se medirá al menos cada 3 meses, en pacientes que no están en diálisis y cada mes en pacientes en diálisis.

Si el valor de Hb es  $\geq 13$  g/dL, se recomienda suspender temporalmente el AEE, reducir la dosis un 25-50% o la frecuencia de administración hasta que su concentración descienda a 10-11,5 g/dL.

## Resistencia al tratamiento con AEE

Existe resistencia al tratamiento con AEE cuando el paciente no alcanza o no mantiene la Hb deseada con dosis crecientes de AEE, en ausencia de carencia de hierro y otras causas de baja respuesta.

Las causas más frecuentes de baja respuesta:

- Carencia de hierro
- Falta de adherencia al tratamiento (AEE/hierro).
- Inflamación y/o infecciones crónicas.
- Malnutrición y/o carencia de vitaminas.
- Diálisis inadecuadas.
- Hiperparatiroidismo severo.
- Medicación concomitante.
- Patologías asociadas.

Si se corrigen las causas de baja respuesta y se mantiene una respuesta inadecuada al AEE se sugiere individualizar el tratamiento, teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones:

- ✓ Durante la etapa de corrección de la anemia, no incrementar las dosis de AEE por encima del doble de la dosis máxima recomendada.
- ✓ Durante la etapa de mantenimiento, no incrementar más del doble de la dosis con la cual el paciente se mantuvo estable en el rango de Hb deseada.

Puede ser necesaria la transfusión de glóbulos rojos según necesidad, pero NO se recomienda utilizar medicamentos coadyuvantes del tratamiento con AEE, tales como andrógenos, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, L-carnitina y pentoxifilina, excepto ante demostración o sospecha de su carencia específica.

## Vía de administración

Se recomienda la vía de administración IV o SC en pacientes en hemodiálisis, y SC en pacientes que no están en diálisis.

Por vía IV se requiere más dosis que por vía SC **excepto** para la EPOETINA BETA METOXI-PROPILENGLICOL, cuya dosis es la misma.

## Complicaciones

Entre las complicaciones de los AEE se encuentran la hipertensión arterial (HTA), accidente cerebrovascular y trombosis.

- Si el paciente presenta HTA se sugiere iniciar el tratamiento con AEE luego de normalizar las cifras de presión arterial.
- Si durante el tratamiento con AEE se produce un control inadecuado de la HTA, se recomienda:
  - Iniciar tratamiento antihipertensivo o incrementar la dosis si el paciente ya lo estaba recibiendo.
  - Adecuar el peso seco con ultrafiltración si el paciente está en diálisis o tratar la presencia de edemas en pacientes que no están en diálisis.
  - Evitar el ascenso brusco de la Hb durante el uso de AEE para prevenir los episodios de incremento en la presión arterial.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

- Se recomienda máxima cautela si se decide usar AEE en pacientes con ERC asociada a neoplasia activa, particularmente si el objetivo del tratamiento antineoplásico es curativo.
- Se recomienda suspender la administración de AEE ante el diagnóstico de aplasia pura de células rojas inducida por estos medicamentos. La anemia, en estos casos, deberá ser tratada con transfusiones de glóbulos rojos según se necesiten.

**Además, otros efectos secundarios asociados a la administración de AEE son:** erupciones exantemáticas, síntomas gripales, dolor osteomuscular, astenia o mareo.

PATROCINAN:    

### 3. ALTERACIONES DEL METABOLISMO OSEO-MINERAL.

#### HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

##### 3.1. INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de la pérdida progresiva de masa y función renal se producen alteraciones del metabolismo óseo-mineral que se caracterizan por presentar una o la combinación de las siguientes manifestaciones:

- Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y Vitamina D.
- Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
- Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

Generalmente, las alteraciones se inician en estadios precoces de la ERC (estadios 2 y 3) observándose:

- Aumento de la **fosfatemia** tras una sobrecarga de fósforo, ya que se reduce el filtrado. El fosfato quela al calcio y consecuentemente se reduce el calcio.
- Descenso del **calcitriol** o **1,25-OH-D** (forma activa de la vitamina D que se produce a nivel renal a partir de la 25-OH-D), a causa de:
  - Pérdida de masa renal que reduce la biodisponibilidad de la alfa 1 hidroxilasa (enzima que transforma 25-OH-D en calcitriol).
  - Reducción de la 25-OH-D que se filtra por el glomérulo para alcanzar el túbulo contorno proximal y allí penetrar por endocitosis dentro de la célula.
  - Retención de fosfato que reduce la síntesis renal de calcitriol.
  - Reducción de la absorción intestinal de calcio, a causa del déficit en la síntesis de calcitriol.

El descenso del calcitriol provoca que se reduzca la absorción de calcio.



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

La reducción del calcio extracelular, junto con la reducción del calcitriol y el incremento del fósforo provocan un incremento en la producción de PTH originando el **hiperparatiroidismo secundario**.

La PTH se produce en la glándula paratiroides y su función principal es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular.

En la glándula paratiroides existen principalmente dos receptores que modulan la síntesis y la secreción de PTH:

-Receptor de la Vitamina D: en condiciones normales la Vitamina D inhibe la síntesis de PTH.

-Receptor Sensor de Calcio: en condiciones normales, el Ca ionizado extracelular inhibe la síntesis de PTH.

Cuando se reduce en Ca extracelular se estimula la secreción de PTH que provoca un aumento en los niveles de Ca a través de tres mecanismos:

- ✓ Incrementa la absorción de calcio, vitamina D y fosforo a nivel **intestinal**.
- ✓ Produce la liberación de calcio de los **huesos**.
- ✓ Incrementa la reabsorción de calcio a nivel **renal**.

PATROCINAN:



## 3.2. TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

### 3.2.1. Dieta

La primera medida en la ERC estadios 1-2 consiste en restringir el fósforo de la dieta, generalmente podría comenzarse con la ingesta de 1 g de proteínas por kg de peso corporal ideal/día.

En estadios avanzados esta reducción será mayor, así en la ERC estadio 3 se reduciría la ingesta a 0,9 g de proteínas por kg de peso corporal ideal/día y en la ERC estadios 4 y 5 a 0,8 g de proteínas por kg de peso corporal ideal/día.

Finalmente, en la ERC estadio 5 en diálisis el aporte de proteínas se incrementa a 1-1,2 g por kg de peso corporal ideal/día para contrarrestar las pérdidas producidas por la diálisis.

### 3.2.2. Quelantes de fósforo

A partir de la ERC estadio 3, si con la dieta no se puede mantener una fosfatemia normal se añadirán quelantes de fósforo.

Los quelantes de fósforo se administran vía oral y **disminuyen la absorción intestinal del fósforo** ingerido. Hay que tener en cuenta que se deben de tomar **siempre con comidas**.

En la siguiente tabla se presentan los quelantes de fósforo comercializados en España.

Principio Activo	Medicamento	Posología	Efectos secundarios
<b>Acetato de calcio</b>	Acetato de calcio Renacare® 475 mg (120 mg Ca) comp 950 mg (240 mg Ca) comp	Iniciar con 475 mg en desayuno, 950 mg en comida y 950 mg en cena. Individualizar hasta dosis máxima de 7 comprimidos de 950 mg al día.	Hipercalcemia. Menor sobrecarga del Ca que el carbonato cálcico. Monitorizar en calcio cada 2 semanas en el periodo de ajuste de dosis.
	Royen® 2,5 g (635 mg Ca) sobres Royen® 500 mg (127 mg Ca) cápsulas	Iniciar con 1334 mg en cada comida. Individualizar hasta dosis de mantenimiento de 2000 mg-2670 mg en cada comida.	
<b>Carbonato de calcio</b>	Carbocal® 1500 mg (600 mg Ca) comp Cimascal® 1500 mg (600 mg Ca) comp Natecal® 1500 mg (600 mg Ca) comp	3-12 comp/24h divididos en 2-4 dosis.	Hipercalcemia
	Mastical® 1250 mg (500 mg Ca) comp	4-16 comp/24h divididos en 2-4 dosis.	
	Caosina® 2500 mg (1000 mg Ca) sobres	2-4 sobres cada 24 horas	
<b>Carbonato de lantano</b>	Fosrenol® 500 mg comprimidos Fosrenol® 750 mg comprimidos Fosrenol® 1000 mg comprimidos y sobres	750 mg a 3750 mg al día. Repartidos en 3 tomas con las comidas.	Hipocalcemia. Dolor abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento.

<b>Sevelamer</b>	Fosquel® 2,4 g sobres Renagel® 800 mg comprimidos Renvel® 2,4 g sobres y 800 mg comprimidos Sevelamero® EFG 2,4 g sobres y 800 mg comprimidos	800 mg a 4000 mg cada 8 horas con las comidas.	No se absorbe. A nivel gastrointestinal: náuseas, vómitos y estreñimiento.
------------------	--	--	--

Tabla 11. Quelantes de fósforo comercializados en España

### 3.2.3. Vitamina D y Derivados

Son análogos de la vitamina D, estructuralmente relacionados con el calcitriol cuyo mecanismo de acción reduce los niveles de PTH al aumentar la calcemia y reducir la síntesis de PTH directamente en las glándulas paratiroides.

Paricalcitol es un análogo de vitamina D de origen sintético. A diferencia de calcitriol activa selectivamente los receptores de vitamina D (RVD): aumenta selectivamente los RVD en la glándula paratiroides sin producir un incremento de los RVD intestinales y es menos activa en la resorción ósea. De este modo reduce los niveles de PTH con un mínimo impacto en los niveles de calcio y fósforo.

Están indicados para tratar el hiperparatiroidismo secundario de origen renal, normalmente se inician cuando los niveles de calcio y PTH no se controlan con los quelantes de fosforo.

Entre los medicamentos comercializados en España de este grupo se encuentran:

Principio Activo	Medicamento	Posología	Efectos secundarios
<b>Calcitriol</b>	Rocaltrol® 0,25 mcg caps	0,25 mcg-1 mcg/24 h	Hipercalcemia. Dolor abdominal, náuseas.
	Rocaltrol® 0,5 mcg caps		
	Calcitriol® 1 mcg amp	1-2 mcg 3 veces/semana con incrementos de dosis de 0,5-1 mcg cada 2-4 semanas.  Dosis máxima 8 mcg 3 veces/semana.	Erupción cutánea.
<b>Alfacalcidol</b>	Etalpa® 1 mcg amp	1-3 mcg/24h.	Hipercalcemia, hiperfosfatemia.
	Etalpa® 2 mcg amp	Hemodialisis: máximo 6mcg/ sesión o 12 mcg/semana.	Dolor abdominal.
	Etalpa® 2 mcg/mL gotas	0,25-2mcg/24h	Erupción cutánea.
<b>Paricalcitol</b>	Zemplar® 2 mcg/mL, 5mcg/mL ampollas  Paricalcitol EFG 2 mcg/mL, 5 mcg/mL ampollas	Dosis inicial (mcg) PTHi (pg/mL)/ 80 administrada a días alternos.  Ajustar en función de PTH, calcio y fosfato cada 2-4 semanas	Hipercalcemia, hiperfosfatemia.  Dolor de cabeza, disgeusia.  Prurito.
	Zemplar® 1mcg capsulas  Paricalcitol EFG 1 mcg caps	Dosis inicial: Si PHTi=500 pg/mL 1mcg/24h o 2mcg/48h  Si PHTi>500 pg/mL 2 mcg/24h o 4 mcg/48h  Ajustar en función de PTH, calcio y fosfato cada 2-4 semanas	

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

<b>Calcifediol</b>	Hidroferol® 0,266 mg amp bebibles	0,266 mcg/5-6 días	Hiperalcemia. Nauseas, vómitos
	Hidroferol® 0,1 mg/ml gotas	50-100 mcg/24h	

Tabla 12. Vit D y derivados comercializados en España

### 3.2.4. Calcimiméticos

Los fármacos calcimiméticos son moduladores alostéricos del receptor sensible al calcio (CaR) localizado en la glándula tiroides. La unión de cinacalcet y etelcalcetida al CaR lo hace más sensible a las acciones del calcio extracelular y reduce la secreción de PTH, consecuentemente descienden los niveles séricos de calcio y fosfato.

### 3.2.5. Cinacalcet

Cinacalcet está disponible en España como Mimpara® 30 mg, 60 mg y 90 mg cajas de 28 comprimidos recubiertos y Mimpara® granulado 1 mg, 2,5 mg y 5 mg cajas de 30 cápsulas para abrir. Se trata de un medicamento de Uso Hospitalario (H), por tanto, se dispensa en las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos de los Servicios de Farmacia de los hospitales.

Entre sus indicaciones se encuentran:

- Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica **en diálisis**.
- Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en niños mayores o iguales a 3 años con insuficiencia renal crónica **en diálisis** en los que el HPT no está adecuadamente controlado con el tratamiento habitual.
- Tratamiento del carcinoma de paratiroides o hiperparatiroidismo primario en adultos, en los que no es clínicamente adecuada o está contraindicada la paratiroidectomía.

En los siguientes apartados nos limitaremos la indicación de cinacalcet para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica en diálisis.

## Posología

La dosis inicial recomendada es de 30 mg una vez al día **siempre con comida**, que deberá ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día para lograr una concentración de PTH de 150-300 pg/mL.

Para evaluar los niveles de PTH la muestra se debe de extraer por lo menos 12 horas después de la dosis de cinacalcet. La PTH debe determinarse de 1 a 4 semanas después del inicio del tratamiento o después de ajustar la dosis de cinacalcet. Durante el tratamiento de mantenimiento debe determinarse la PTH aproximadamente cada 1 - 3 meses.

## Eficacia

Se llevaron a cabo tres estudios que incluyeron 1.1.36 pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y HPT secundario no controlado, se diseñaron como un ensayo clínico, doble ciego controlado con placebo, de 6 meses de duración. La dosis inicial de cinacalcet fue de 30 mg/día, ajustándola hasta un máximo de 180 mg/día para conseguir los valores de PTH indicados. La variable principal de eficacia en los tres estudios fue en porcentaje de pacientes con una  $PTH \leq 250$  pg/mL. Otras variables secundarias estudiadas fueron: % pacientes con una reducción  $>30\%$  en los niveles de PTH, % de reducción en el calcio, fósforo y producto calcio-fósforo. Dos de los ensayos clínicos eran idénticos de modo que los resultados se evaluaron en conjunto. En la siguiente tabla se resumen los resultados de los estudios:



Tratamientos comparados	Cinacalcet vs placebo	
	395	741*
<b>Pacientes aleatorizados (n)</b>	395	741*
<b>% pacientes con PTH final <math>\leq 250</math>pg/ml</b>	Cinacalcet: 39%	Cinacalcet: 43%
	Placebo: 7%	Placebo: 5%
<b>% pacientes con <math>&gt;30\%</math> reducción de la PTH basal</b>	Cinacalcet: 65%	Cinacalcet: 64%
	Placebo: 13%	Placebo: 11%
<b>Cambio medio en los niveles de PTH (%)</b>	Cinacalcet: -40,3%	Cinacalcet: -43%
	Placebo: 4,1%	Placebo: 9%
<b>Cambio medio en los niveles de calcio (%)</b>	Cinacalcet: -6,5%	Cinacalcet: -6,8%
	Placebo: 0,9%	Placebo: 0,4%
<b>Cambio medio en los niveles de fósforo (%)</b>	Cinacalcet: -7,2%	Cinacalcet: -8,4%
	Placebo: -2,2%	Placebo: 0,2%
<b>Cambio medio en el producto Ca x P (%)</b>	Cinacalcet: -12,8%	Cinacalcet: -14,6%
	Placebo: -1,4%	Placebo: 0,5%

\*Resultados en conjunto de dos ensayos clínicos idénticos.

Tabla 13. Resultados de los ensayos clínicos con cinacalcet.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables estudiadas, así se puede concluir que Cinacalcet disminuyó los niveles de PTH y Ca x P, calcio y fósforo, además los resultados son independientemente del nivel basal de PTH o Ca x P, modalidad de diálisis (diálisis peritoneal o hemodiálisis), duración de la diálisis y administración o no de análogos de vitamina D.

Posteriormente, se realizó el estudio EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que evaluó el tratamiento con cinacalcet versus placebo en la reducción del riesgo de mortalidad

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

por cualquier causa y eventos cardiovasculares en 3.883 pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica que recibían diálisis. El estudio no alcanzó su objetivo principal de demostrar una reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa o eventos cardiovasculares incluyendo infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o evento vascular periférico (HR 0,93; IC95%: 0,85 – 1,02; p = 0,112). En un análisis secundario, tras ajustar por las características basales, el HR para la variable principal compuesta fue de 0,88 con un IC 95% de 0,79 a 0,97.

## Seguridad

Entre los efectos secundarios destacan la intolerancia gastrointestinal (náuseas y vómitos) que mejora con la administración de cinacalcet con el estómago lleno.

Otros efectos secundarios frecuentes son:

- Reacciones de hipersensibilidad
- Anorexia, disminución del apetito
- Convulsiones, mareos, parestesia, cefalea
- Hipotensión
- Infecciones de vías respiratorias altas, tos, disnea
- Dispepsia, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento
- Erupción cutánea
- Mialgias, espasmos musculares, astenia
- Hipo e hipercalcemia y disminución de los niveles de testosterona

Se han descrito casos de hipocalcemia a causa del tratamiento con cinacalcet, entre ellos en el año 2013 se notificó un caso mortal por hipocalcemia grave en el marco de un ensayo clínico en pediatría. Las manifestaciones de hipocalcemia pueden incluir parestesias, mialgias, calambres, tetania, convulsiones, prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares.

PATROCINAN:



Se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- No iniciar el tratamiento con cinacalcet en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad ( $< 8,4$  mg/dL).
- Durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o tras un ajuste de dosis de cinacalcet debe determinarse el calcio sérico. En caso de producirse hipocalcemia (cifras inferiores a  $8,4$  mg/dL), se recomienda:

Si  $7,5\text{mg/dL} < \text{Ca} < 8,4\text{mg/dL}$ : asociar quelantes de fósforo con calcio, vitamina D o derivados o ajustar la concentración de calcio del líquido de diálisis.

Si  $\text{Ca} \leq 7,5$  mg/dL: interrumpir el tratamiento hasta que  $\text{Ca} > 8\text{mg/dL}$  y reintroducir cinacalcet utilizando la dosis inicial.

## Interacciones

Cinacalcet se metaboliza a través del **CYP3A4**, por lo que la inhibición de esta enzima puede aumentar los niveles de cinacalcet (ketaconazol, itraconazol, cimetidina, claritromicina, ritonavir, zumo de pomelo) y su inducción puede disminuir los niveles de cinacalcet (barbitúricos, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina).

Además, cinacalcet se metaboliza parcialmente por **CYP1A2**. Fumar induce CYP1A2 de modo que se ha observado que el aclaramiento de cinacalcet era un 36-38% más alto en fumadores que en no fumadores, en este sentido hay que prestar especial atención cuando se producen cambios en el hábito tabáquico durante el tratamiento con cinacalcet.

Por otra parte, cinacalcet es un inhibidor potente de **CYP2D6** por tanto debe valorarse el ajuste de dosis de fármacos de estrecho margen terapéutico metabolizados por esta vía (flecainida, antidepresivos tricíclicos, vinblastina, propafenona, metoprolol, etc.).

## Utilización en poblaciones especiales

- **Insuficiencia hepática:** El AUC de cinacalcet se incrementa aproximadamente dos veces en pacientes con IH moderada y 4 veces en IH grave, no obstante, puesto que las dosis de cinacalcet se ajusta individualmente para cada sujeto solo se deberá tener en cuenta si la insuficiencia hepática se produce durante el tratamiento de mantenimiento.
- **Embarazo y lactancia:** Se desconoce el riesgo en seres humanos. No utilizar durante el embarazo y la lactancia.

### 3.2.6. Etelcalcetida

Etelcalcetida está disponible en España como Parsavib® 2,5 mg, 5 mg y 10 mg en forma de solución inyectable.

## Indicaciones

Se ha autorizado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en adultos con ERC sometidos a hemodiálisis.

## Posología

La dosis inicial recomendada es de 5 mg administrados en forma de bolo, tres veces por semana. Posteriormente la dosis se debe individualizar (entre 2,5 y 15 mg) en función de los valores de PTH. Dicha modificación se realiza en incrementos de entre 2,5 y 5 mg cada 4 semanas, hasta una **dosis máxima** de tres veces por semana.

En fase de mantenimiento la PTH se determinará cada 1-3 meses.

Si el valor de PTH < 100 pg/mL se recomienda interrumpir temporalmente la administración de etelcalcetida y reiniciar a una dosis inferior cuando PTH > 150 pg/mL.

Debe determinarse el calcio sérico durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o tras un ajuste de dosis de etelcalcetida. En caso de producirse hipocalcemia (cifras inferiores a 8,4 mg/dL), se recomienda:

Si  $7,5\text{mg/dL} \leq \text{Ca} < 8,4\text{mg/dL}$ :

- Asociar quelantes de fósforo con calcio, vitamina D o derivados
- Aumentar la concentración de calcio en el líquido de diálisis
- Considerar reducir la dosis de etelcalcetida

Si  $\text{Ca} < 7,5\text{ mg/dL}$ : interrumpir el tratamiento hasta que  $\text{Ca} > 8,3\text{mg/dL}$  y reintroducir etelcalcetida con una dosis 5 mg más baja respecto a la última dosis, si fue 2,5 mg o 5 mg reiniciar con 2,5 mg.

## Forma de administración

La solución inyectable no se debe diluir. Se administra en la línea venosa del circuito de diálisis al final de la sesión de hemodiálisis durante el procedimiento de lavado con suero fisiológico o por vía intravenosa tras dicho lavado.

## Eficacia

La eficacia de etelcalcetida se basa en tres ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados doble ciego, de los cuales dos son comparados frente a placebo y uno frente a cinacalcet, en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundarios en pacientes con ERC sometidos a hemodiálisis.

Los tres estudios incluyeron pacientes adultos que recibían HD tres veces por semana durante al menos 3 meses, con HPT 2° moderado-severo (niveles de PTH >400 pg/mL en los estudios frente a placebo y >500 pg/ml en los estudios frente a comparador activo) y calcio sérico corregido  $\geq 8,3\text{ mg/dL}$ . Los pacientes incluidos en los dos ensayos frente a placebo debían recibir dosis estables de quelantes de fósforo o suplementos de calcio y calcitriol o análogos de vitamina D mientras que en el ensayo frente a cinacalcet podían recibir o no terapia estándar. La dosis inicial de

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

etelcalcetida (IV) fue de 5 mg tres veces a la semana, ajustándose cada cuatro semanas hasta un máximo de 15 mg por dosis para conseguir que los valores de PTH estuvieran ente 100 y 300 pg/mL. La de cinacalcet (oral) fue de 30 mg/día, ajustándola hasta un máximo de 180 mg/día para conseguir los valores de PTH indicados.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción superior al 30% en los valores de PTH desde los valores basales en los valores de PTH desde los valores basales medidos durante las semanas 20 y 27 de tratamiento. Como variables secundarias se establecieron el porcentaje de pacientes con valores de PTH menor o igual a 300 pg/mL, así como la variación media experimentada en los niveles de PTH, calcio, fósforo y producto calcio x fósforo (para los estudio comparativos frente a placebo) y el porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción superior al 50% (para el estudio comparativo frente a cinacalcet).

En la siguiente tabla se presentan los resultados de los estudios:

PATROCINAN:



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Tratamientos comparados	Etelcalcetida vs placebo		Etelcalcetida vs Cinacalcet
<b>P a c i e n t e s aleatorizados (n)</b>	508	515	683
<b>% pacientes con &gt;30% reducción de la PTH basal</b>	Etelcalcetida: 74% Placebo: 8,3 %	Etelcalcetida: 75,3% Placebo: 9,6 %	Etelcalcetida: 68,2% Cinacalcet: 57,7 %
<b>% pacientes con &gt;50% reducción de la PTH basal</b>			Etelcalcetida: 52,4% Cinacalcet: 40,2 %
<b>% pacientes con PTH final <math>\leq</math>300pg/ml</b>	Etelcalcetida: 49,6% Placebo: 5,1%	Etelcalcetida: 53,3% Placebo: 4,6%	
<b>Cambio medio en los niveles de PTH (%)</b>	Etelcalcetida: -55,1% Placebo: +13%	Etelcalcetida: -57,3% Placebo: +13,7%	
<b>Cambio medio en los niveles de calcio (%)</b>	Etelcalcetida: -7,3% Placebo: +1,2%	Etelcalcetida: -6,7% Placebo: +0,6%	
<b>Cambio medio en los niveles de fosforo (%)</b>	Etelcalcetida: -7,7% Placebo: -1,3%	Etelcalcetida: -9,6% Placebo: -1,6%	
<b>Cambio medio en el producto Ca x P (%)</b>	Etelcalcetida: -14,3% Placebo: -0,2%	Etelcalcetida: -15,8% Placebo: -1,1%	

Tabla 14. Resultados de los ensayos clínicos con etelcalcetida.

PATROCINAN:



## Seguridad

Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan la intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea), los espasmos musculares y la hipocalcemia.

Otros efectos secundarios frecuentes son:

- Parestesia, cefalea.
- Hipotensión.
- Mialgias.
- Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca e incremento del intervalo QT.

## Interacciones

Etelcalcetida no se metaboliza, ni induce, ni inhibe al CYP-450 por lo que el riesgo de interacciones farmacocinéticas a este nivel es mínimo.

## Cambio de Cinacalcet a Etecalcetida

Etecalcetida presenta las siguientes ventajas respecto a cinacalcet:

- Mejora la adherencia al tratamiento, ya que se administra en la sesión de hemodiálisis.
- No presenta interacciones metabólicas a nivel de CYP 450.
- Su concentración no se ve alterada por la insuficiencia hepática.

Ante cambio del tratamiento de cinacalcet a etealcetida no se debe iniciar etealcetida hasta 7 días después de la última dosis de cinacalcet y hasta que el valor de calcio sea mayor o igual a 8,4 mg/dL.

## Utilización en poblaciones especiales

- Embarazo y lactancia: Se desconoce el riesgo en seres humanos. No utilizar durante el embarazo y la lactancia.



## 4. OTRAS PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON LA ERC: POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

### 4.1. DEFINICIÓN

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, su prevalencia estimada oscila entre 1 de cada 1000 a 1 de cada 2000 personas.

La PQRAD se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que suelen conducir a enfermedad renal crónica terminal, generalmente en la edad adulta. Se estima que los pacientes con PQRAD constituyen entre un 6 y un 10%, de la población en diálisis o trasplante renal.

Además, se asocia con otras manifestaciones como: hipertensión arterial, aneurismas intracraneales, poliquistosis hepática, anomalías valvulares y quistes en otros órganos.

## 4.2. DIAGNÓSTICO

Las mutaciones en los genes PKD1 y PKD2 representan la inmensa mayoría de los casos de PQRAD, las proteínas para las que codifican estos genes son las poliquistinas 1 y 2. En el año 2016 se identificó un tercer gen causante de la PQRAD denominado GANAB que da lugar a un porcentaje muy bajo de casos con un fenotipo renal leve y afectación hepática variable.

Dado que la PQRAD es una enfermedad autosómica dominante, los hijos de padres afectados tienen un 50% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. Debido a su alta penetrancia, el salto de una generación es muy poco probable.

La **ecografía** es la técnica de imagen más utilizada para el diagnóstico y seguimiento de la PQRAD. Para el diagnóstico se utilizan los **criterios de Ravine modificados** los cuales consideran el número de quistes según la edad en pacientes con riesgo de PQRAD:

- 3 o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 39 años.
- 2 o más quistes en cada riñón en pacientes de 40 a 59 años.

El diagnóstico genético de rutina en la PQRAD no está recomendado si el diagnóstico clínico y por imagen es claro. No obstante, en caso de realizar el diagnóstico genético el método de elección es el análisis mutacional de los genes PKD1, PKD2 y GANAB.

### 4.3. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Los quistes aparecen a lo largo de toda la vida, lo que hace que los riñones crezcan, aumentando cada año en un porcentaje variable. La función renal permanece normal durante las primeras décadas de vida, a pesar del crecimiento del volumen renal, antes del deterioro de la función renal, suele aparecer hipertensión y defectos de la concentración urinaria.

El progresivo deterioro de la función renal determina el pronóstico de la PQRAD. Existen una serie de factores de progresión que determinan un peor pronóstico:

- Genéticos (gen mutado PKD1)
- Volumen renal ( $\geq 1500$  mL)
- Hipertensión arterial
- Edad de inicio de síntomas (primer episodio antes de los 30 años)
- Proteinuria ( $>1$  g/día)
- Alteraciones en la concentración urinaria
- Hipertrofia ventrículo izquierdo
- Hiperuricemia
- Dislipemia (niveles bajos de HDL-colesterol)
- Incapacidad de concentración urinaria

Se definen como **progresores rápidos** a los pacientes con un **incremento del volumen renal anual  $\geq 3\%$** . Es imprescindible relacionar el volumen renal con la altura y la edad en el momento de realizar una predicción para definir un progresor rápido.

#### 4.4. PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- ✓ Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. La hipertensión arterial es la manifestación más frecuente, el 60% de los pacientes la desarrollan antes de presentar alteraciones en la función renal. En primer lugar, se aconseja cambios en el estilo de vida (mantener un peso adecuado, realizar ejercicio físico de forma regular y limitar el consumo de sal a 6 g al día). Los fármacos antihipertensivos de primera línea con los ARA II y los IECA, en segunda línea hay que considerar los fármacos beta bloqueantes y reservar los antagonistas del calcio y los diuréticos para casos de HTA resistente o pacientes con insuficiencia renal y sobrecarga hídrica.
- ✓ Progresión de la enfermedad renal crónica. Tras el inicio de la enfermedad renal crónica, la tasa media de descenso del filtrado glomerular es de 4.4-5.9 mL/min por año. El aumento de la ingesta hídrica puede disminuir los niveles de vasopresina y de AMPc, frenando la formación de quistes y enlenteciendo el deterioro de la función renal. En la mayoría de casos los pacientes requieren **tratamiento renal sustitutivo** (diálisis peritoneal o hemodiálisis)
- ✓ Dolor agudo y sangrado. Las principales causas de dolor agudo son *pielonefritis*, *infección quística*, *hemorragia quística* y *urolitiasis*. En la *infección quística* se presenta fiebre (>38 °C) y dolor lumbar o abdominal, se recomienda tratamiento empírico con fármacos activos frente a bacterias gram negativas entéricas y liposolubles como las quinolonas durante 4-6 semanas. El tratamiento de la *hemorragia quística* es, en general sintomático, mediante reposo en cama, analgésicos e hidratación suficiente para aumentar la diuresis hasta 2-3 litros por día. En el caso de *urolitiasis* se puede administrar citrato potásico oral.
- ✓ Dolor crónico. La principal causa es el aumento del tamaño de los riñones e hígado. Se deben administrar fármacos analgésicos.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN

## FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

- ✓ Enfermedad poliquística hepática. Es la manifestación extrarrenal más frecuente, el tratamiento solo está indicado en pacientes muy sintomáticos, en función de los síntomas se valorará el tratamiento con análogos de somatostatina o cirugía.
- ✓ Aneurismas intracraneales. La presentación clínica se caracteriza por cefalea súbita e intensa acompañada, a veces, de pérdida de conciencia. Todos los aneurismas sintomáticos deben tratarse, el tipo de tratamiento puede incluir pinzamiento quirúrgico del cuello del aneurisma o tratamiento endovascular con coil de platino.

PATROCINAN:



## 4.5. TRATAMIENTO DE LA PQRAD. TOLVAPTÁN

Tolvaptán es un antagonista de la vasopresina que bloquea específicamente la unión de la vasopresina-arginina a los receptores V2 en las porciones distales de la nefrona. La afinidad del tolvaptán por el receptor V2 humano es 1,8 veces superior a la de la vasopresina-arginina nativa.

Tolvaptán está disponible en España como Jinarc® 15 mg c/ 7 comp, Jinarc® 15+45 mg c/56 comp, Jinarc® 30 mg c/7 comp, Jinarc® 30+60 mg c/56 comp, Jinarc® 30+90 mg c/56 comp. Se trata de un medicamento de Diagnóstico Hospitalario (DH) y de Dispensación Hospitalaria por tanto se dispensa en las Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos de los Servicios de Farmacia de los hospitales.

### Indicaciones

Jinarc® está indicado para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a poliquistosis renal autosómica dominante en adultos ERC en estadio 1 a 4 al inicio del tratamiento y con signos de enfermedad de progresión rápida.

### Posología

Jinarc® se administra dos veces al día, con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg (dosis total 60 mg), 60 mg + 30 mg (dosis total 90 mg) o 90 mg + 30 mg (dosis total 120 mg). La dosis de inicio es de 60 mg (45 mg+15 mg) y se ajustará a 90 mg (60 mg+30 mg) al día y a 120 mg (60 mg+30 mg), en función de la tolerancia, con un intervalo de al menos una semana entre cada ajuste de dosis.

La dosis matutina se deberá tomar al menos 30 minutos antes del desayuno y la segunda dosis diaria (a las 8 horas de la primera) se podrá tomar con o sin alimentos.

## Eficacia

La eficacia de tolvaptán se evaluó en el [estudio TEMPO 3:4](#), ensayo clínico fase III, doble ciego, comparado con placebo de 3 años de duración, en el que se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de PQRAD, un volumen renal  $\geq 750$  mL según imagen de resonancia magnética (coherente con crecimiento rápido de quistes) y un  $\text{Clcr} \geq 60$  mL/min. Los pacientes se estratificaron en función de la presencia o ausencia de hipertensión,  $\text{Clcr}$  ( $< 80$  o  $\geq 80$  mL/min), volumen total del riñón ( $< 1000$  mL o  $\geq 1000$  mL) y área geográfica.

Se incluyeron 1.445 pacientes: 961 en el grupo de tolvaptán y 484 en el grupo placebo, la variable principal de eficacia fue la tasa anual (%) de cambio en el volumen renal total, que fue de 2,8% en el grupo de tolvaptán frente a 5,51% en el grupo de placebo. Durante los 3 años, el volumen total renal aumentó un 9,6% en los pacientes tratados con tolvaptán y un 18,8% en los tratados con placebo. Los resultados fueron consistentes en los subgrupos estudiados.

En cuanto a las variables secundarias, se evaluó la variable compuesta de progresión de enfermedad que incluía: empeoramiento de la función renal, dolor renal intenso, empeoramiento de la albuminuria y empeoramiento de la hipertensión. Se observó una reducción a favor de tolvaptán (HR 0,87; IC95% 0,78-0,97), sin embargo, al evaluar cada componente por separado, sólo se observó significación estadística en los parámetros de dolor renal intenso y empeoramiento de la función renal, con menos casos en el grupo de tolvaptán.

Se realizó un análisis post hoc del [estudio TEMPO 3:4](#) para evaluar el efecto de tolvaptan en PQRAD en función del estadio de la ERC, así de los 1.445 pacientes incluidos en el estudio, 502 (35%) presentaban ERC estadio 1, 689 (48%) presentaban ERC estadio 2 y 248 (17%) presentaban ERC estadio 3. Se observó que tolvaptan reducía la tasa anual de cambio en el volumen renal total en los tres estadios de ERC: 1,99% por año para E1 (IC95% -2,85% a -1,13%) 3,12% por año para E2 (IC95% -3,93% a -2,31%) y 3,12% por año para E3 (IC95% -4,08% a -1,17%). En cuanto a la variable compuesta de progresión de enfermedad, se observó una reducción a favor

del tolvaptán en los estadios de ERC 1 y 3: HR 0,83 (IC95% 0,7% a 0,98%) para E1, HR 0,71 (IC95% 0,57-0,89) pero no en E2: HR 1,02 (IC95% 0,85-1,21).

Posteriormente se realizó el estudio TEMPO 4:4, estudio de extensión abierto que incluyó a 871 pacientes que habían completado 3 años de seguimiento en el estudio TEMPO 3:4, y evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con tolvaptan en función del momento de inicio del tratamiento. Los pacientes inicialmente tratados con tolvaptán continuaron el mismo tratamiento hasta 5 años (grupo de tratamiento temprano) y los pacientes tratados con placebo cambiaron a tolvaptán durante 2 años (grupo de tratamiento tardío). La variable principal fue el porcentaje de cambio de volumen renal total desde el momento basal del estudio TEMPO 3:4 hasta el final del estudio TEMPO 4:4. El porcentaje de cambio del volumen renal en el grupo de tratamiento temprano fue del 29,9% respecto al 31,6% en el grupo de tratamiento tardío, no observándose diferencias estadísticamente significativas.

La variable secundaria fue el cambio en la tasa estimada de filtrado glomerular, se observó que el grupo de tratamiento temprano presentaba una reducción más lenta en la TFG que el grupo de tratamiento tardío (diferencia de 3,15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), demostrando el efecto de tolvaptan en enlentecer la progresión de la ERC.

## Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes de tolvaptan son:

- Acuaresis (sed, poliuria, nicturia y polaquiuria), deshidratación.
- Cefalea y mareos.
- Diarrea, boca seca.
- Fatiga.

Además, hay que prestar especial interés en la toxicidad hepática. Se deben medir los niveles de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con tolvaptán, mensualmente durante los primeros 18 meses y cada 3 meses posteriormente.



## Interacciones

- Inhibidores de CYP3A: los medicamentos inhibidores moderados o potentes del CYP3A aumentan la exposición a tolvaptán, incrementando el riesgo de aparición de efectos secundarios.
- Inductores del CYP3A: los medicamentos inductores potentes del CYP3A disminuirán la exposición a tolvaptán así como su eficacia.

## Utilización en poblaciones especiales

- Población de edad avanzada: el aumento de edad no tiene efecto sobre las concentraciones plasmáticas de tolvaptán. Sin embargo, aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de tolvaptán en pacientes con PQRAD de más de 50 años de edad.
- Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con aclaramiento de creatinina  $<10$  mL/min ni en pacientes sometidos a diálisis (no procedería su uso). El riesgo de daño hepático en pacientes con una función renal gravemente deteriorada ( $eGFR < 20$ ) puede ser más elevado; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar una posible hepatotoxicidad.
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática grave se deben valorar los riesgos y beneficios del tratamiento con tolvaptán. Está contraindicado en pacientes con valores elevados de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A y B en la escala Child-Pugh).
- Embarazo y lactancia: Se desconoce el riesgo en seres humanos. No utilizar durante el embarazo y la lactancia.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Según el **informe de posicionamiento terapéutico**, se consideran pacientes candidatos a tratamiento con tolvaptán, a los pacientes adultos de edad menor o igual a 50 años que:

- Presentan ERC estadio 1-3a al inicio del tratamiento, dependiendo de la edad (18-50 años):
  - 18-30 años: estadio 1-3a (FGe > 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - 30-40 años: estadio 2-3a (FGe 45-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - 40-50 años: estadio 3a (FGe 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Con datos que indiquen un progreso rápido de la enfermedad renal, interpretando el estadio de la enfermedad renal crónica junto con la edad.

Los criterios de progresión rápida serían:

- Una disminución confirmada del filtrado glomerular estimado FGe  $\geq 5$  mL/min/ 1,73m<sup>2</sup> en un año y/o  $\geq 2,5$  ml/min/ 1,73m<sup>2</sup> por año durante 5 años con ecuación CKD- EPI o
  - Un aumento anual del volumen renal total (VRT) > 5% medido preferiblemente tres o más veces (separadas 6 meses) con resonancia nuclear magnética (RMN).
- En ausencia de datos previos de FGe o VRT los grupos de pacientes clasificados en los grupos 1C, 1D y 1E del modelo predictivo de la clínica Mayo basado en el volumen renal ajustado a altura y edad o un diámetro medido por RMN > 16,5 cm en menores de 45 años y/o una mutación truncada del gen PKD1 y aparición precoz de síntomas clínicos con al menos una puntuación de 7 en el modelo predictivo PRO-PKD.

PATROCINAN:



## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Castelao A, Gorriz JL, Bover J y cols. Documento de consenso para la detección y manejo de la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología*. 2014;34(2):243-62.
2. Guía de práctica clínica sobre la detección y el manejo de la ERC. Guías de Práctica Clínica en el sistema nacional de salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016.
3. Montoro J, Segarra A, López R, Monterde J. Capítulo 12. Nefrología. Libro de farmacia hospitalaria. Tomo II. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. 2002.
4. García Jiménez V, Carriles Fernández C, Rodríguez Ferreras A. Tema 13. Nefrología: Anemia renal. Hiperparatiroidismo. Curso: FARMA-PEX. SEFH. Disponible en: <http://formasefh.sefh.es/dpc/moodle/mod/page/view.php?id=264>
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*. 2013;3:1-150.
7. Burton et al. Renal association commentary on the KDIGO (2017) clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-MBD . *BMC Nephrology*. 2018;19:240.
8. Gorostidi M, Santamaria r, Alcázar R, Fernandez-Fresnedo G, Galcerán J, Goicoechea M y cols. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34 (3): 302-16.
9. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallares V, Ojeda R, Gorriz JL y Portolés JM. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología*. 2018; 38(1):8-12.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney international Supplements*. 2012. 2(4):1-64.
11. Carlini R, Campistrús M, Andrade L y cols. Recomendaciones para el estudio y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Actualización mayo 2017. *Nefrol*

- Latinoam. 2017; 14(3):85-116.
12. Jing Z, Wei-iiie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. Plos One. 2012;7(8):e43655.
  13. Palmer S, Navaneethan S, Craig J y cols. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Annals of Internal Medicine. 2010;153(1):23-33.
  14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa MUH (FV), 20/2013. Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones.
  15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH (FV), 8/2017. Se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con Monoferro debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad.
  16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ferinject®. Consultado 20/1/2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69771/FT\\_69771.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69771/FT_69771.html)
  17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Venofer®. Consultado 20/1/2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64000/FT\\_64000.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64000/FT_64000.html)
  18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cosmofer®. Consultado 20/1/2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68243/FT\\_68243.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68243/FT_68243.html)
  19. KDIGO. Clinical Practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidneyh disease-mineral and bone disorder. Kidneñy international supplements. 2017; 7:1-59.
  20. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andia J y col. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). Nefrología. 2011;31(1):3-32.
  21. González Álvarez MT. Manejo del hiperparatiroidismo secundarios con los fármacos actuales. Nefrología. 2009; 29 (5): 51-56.
  22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de etelcalcetida (Parsabiv®) en el tratamiento del

hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis; IPT 37/2017, V1. Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-etelcalcetida-Parsabiv-hiperparatiroidismo.pdf>

23. Mateo Carmona J, González Lozano E, Ruiz Jiménez MM, Arocas Casañ V. Hiperparatiroidismo secundario en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis. Informe para la Comisión de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Mayo de 2018.
24. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borab MF, Clark RV, Shapiro WB et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3):800-7.
25. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranvi MG et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1516-25.
26. Wheeler DC, London GM, Parfrev PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001363.
27. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Druede TB, Ketteler M, Kewalramani R et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2017 ;317(2):146-155.
28. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Druede TB et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(2):156-164.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Mimpara®. Consultado 20/1/2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04292002/FT\\_04292002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04292002/FT_04292002.pdf)
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Parsabiv®.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Consultado 20/1/2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161142010/FT\\_1161142010.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161142010/FT_1161142010.html)

31. Arms E, Berris C, Fraga G et al. Poliquistosis renal autosómica dominante. Guías Clínicas españolas. 2017.
32. Gázquez Pérez R, Alegre del Rey EJ, López Briz E. Tolvaptán en poliquistosis renal autosómica dominante. Informe compartido GENESIS-SEFH, Agosto 2016. MADRID: SEFH (ed.) ISBN. 978-84-617-5643-8. Consultado 20/1/2020. Disponible en: [http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm](http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm)
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de Tolvaptán (Jinarc) en poliquistosis renal autosómica dominante. IPT, 20/2017 v1.
34. Torres V, Higashihara E, Devuyt O et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from de TEMPO 3:3 Trial. Clinical Journay of American Society of Nephrology . 2016; 11: 803-811.
35. Torres V, Chapman A, Devuyt O et al. Multicenter, open-label, extensión trial to evaluate the long term efficacy and safety or early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial.Nephrol Dial Trasplant. 2018; 33: 477-489.
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Jinarc®. Consultado 20/1/2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151000007/FT\\_1151000007.htm](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151000007/FT_1151000007.htm)

PATROCINAN:

