

Efecto del tratamiento con cinacalcet en los niveles de factor de crecimiento fibroblástico-23 en pacientes en hemodiálisis. ¿Modifica los niveles? ¿Influye en la tasa de morbimortalidad cardiovascular de este grupo de pacientes?

Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis. The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015;132:27-39.

Análisis crítico: **Raquel Ojeda**

Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2016;8(1):33-36

■ Objetivo

Determinar, con los datos del estudio EVOLVE, si el tratamiento con cinacalcet se relaciona con cambios en los niveles de factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) en pacientes en hemodiálisis, y si estos cambios modifican la morbimortalidad cardiovascular en ellos.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Se trata de un análisis secundario del estudio EVOLVE.
- Este fue un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, en el que 3.883 pacientes con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis fueron aleatorizados 1:1 para recibir cinacalcet o placebo, junto con las terapias convencionales para el trastorno óseo-mineral de estos pacientes, incluyendo quelantes del fósforo, vitamina D, o ambos. Este estudio fue diseñado para determinar la eficacia del cinacalcet en comparación con el placebo en pacientes en hemodiálisis y terapia tradicional para hiperparatiroidismo secundario; el *end-point* primario compuesto fue la mortalidad de cualquier causa y tiempo de aparición de un primer evento cardiovascular no mortal (infarto agudo de miocardio, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica, incluyendo revascularización de la extremidad inferior y amputación no traumática). El estudio fue realizado en 500 centros de 22 países. Los pacientes fueron seguidos durante 64 meses.

En este análisis *post hoc* del estudio principal, los objetivos fueron evaluar si las concentraciones séricas basales de FGF-23 y los cambios en las concentraciones de FGF-23 en el grupo de pacientes tratados con cinacalcet se asociaron con muerte y eventos cardiovasculares mayores.

■ Pacientes

- En el estudio EVOLVE se incluyeron 3.883 pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario. Los

criterios de inclusión del estudio fueron tener una edad ≥ 18 años, pacientes estables en hemodiálisis (como mínimo llevar 3 meses), tener cifras de hormona paratiroidea intacta (PTHi) > 300 pg/ml y un producto calcio-fósforo > 45 mg²/dl² (siendo siempre el calcio $> 8,4$ mg/dl), diabéticos tipo 2 y pacientes que firmaran el consentimiento informado. En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyeron del estudio los pacientes con patología inestable (a juicio del investigador), con antecedentes de paratiroidectomía y/o que el investigador pensara que el paciente la podía necesitar en los 6 meses después de realizar la aleatorización; aquellos pacientes con una enfermedad que limitara su calidad de la vida, los que hubiesen recibido tratamiento con cinacalcet en los 3 meses de la aleatorización, haber sufrido una hospitalización dentro de las 12 semanas de la aleatorización por un infarto agudo de miocardio, una angina inestable, un episodio de insuficiencia cardíaca, por enfermedad vascular periférica, por isquemia y/o derrame cerebral, por cuadro de crisis convulsivas, o aquellos pacientes con trasplante renal de donante vivo previsto durante el período que durase el estudio. También se excluyeron los pacientes que estuviesen participando en otro/s ensayo/s clínico/s.

■ Evaluaciones o intervenciones

De los 3.883 pacientes del estudio EVOLVE, se tenían datos de FGF-23 al inicio en 2.985, y en 2.602 se tenían datos al inicio y a la semana 20. Este análisis se realizó solo en los pacientes con datos basales de FGF-23 y a las 20 semanas, lo que supone un 77 % de la cohorte original del estudio. Para valorar los cambios en los niveles plasmáticos de FGF-23, se evaluó a los pacientes que tenían datos de FGF-23 basales y en la semana 20, y se consideró un descenso significativo de niveles de FGF-23 cuando era superior al 30 %. También se analizaron los pacientes en los que el descenso era > 50 %. Estos análisis se llevaron a cabo

comparando ambos grupos de tratamiento, los que recibieron cinacalcet con el grupo placebo.

■ Variable de resultado

Determinar si el descenso de FGF-23 era mayor en los pacientes del grupo tratado con cinacalcet, y valorar si este descenso se asociaba o no con una menor morbimortalidad. Asimismo, analizaron si el descenso de FGF-23 estaba o no relacionado con cambios en los niveles de PTH, calcio y fósforo.

■ Tamaño muestral



Se compararon los niveles de FGF-23 en 2.602 pacientes, de los que tenían datos al inicio y en la semana 20 de seguimiento. Para llevar a cabo este trabajo, se compararon los resultados entre ambos grupos de tratamiento.

■ Estadística

Se trata de un análisis *post hoc* de los datos del estudio EVOLVE cuyo objetivo era valorar si los cambios en los niveles de FGF-23 al inicio y a las 20 semanas del estudio se modificaban por igual en los pacientes tratados con cinacalcet y en el grupo placebo, y determinar si los cambios en los niveles de FGF-23 se asociaban con muerte de cualquier causa y con eventos cardiovasculares mayores.

Para valorar la asociación entre niveles basales de FGF-23 y la reducción de estos en los pacientes tratados con cinacalcet, llevaron a cabo una regresión de Cox que fue estratificada por países y por el estatus de

diabético sí/no. Posteriormente, compararon los niveles a la semana 20 de estudio entre ambos grupos con un test de Wilcoxon con suma de rangos. Para determinar el efecto de los cambios de FGF-23 desde el inicio a la semana 20 en los diferentes grupos utilizaron un análisis de regresión de Cox.

Para establecer la correlación entre niveles de FGF-23 y los niveles de PTH, calcio corregido y fosfato, aplicaron el coeficiente de correlación de Pearson.

Los investigadores eligieron la reducción > 30 % sobre niveles basales, siguiendo lo elegido para cifras de PTH como descenso significativo desde un punto de vista clínico. Compararon la proporción de pacientes que alcanzaron este descenso en ambos grupos con el test de χ^2 .

En los pacientes que recibieron cinacalcet también analizaron aquellos que alcanzaron un descenso > 50 %.

Por último, categorizaron a los pacientes según los niveles de PTH, calcio corregido y fósforo, según los niveles recomendados por las guías K/DOQI, en la semana 20, y determinaron el porcentaje de cambio en los niveles de FGF-23 en los pacientes que cumplían lo establecido por las guías.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio EVOLVE fue financiado por el laboratorio Amgen, quien proporcionó la medicación. Un comité ejecutivo académico fue el encargado de recoger todos los datos del estudio y supervisar los análisis y resultados obtenidos, así como de revisar todos los manuscritos para su publicación, incluido este.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Niveles basales de FGF-23 y mortalidad

Los autores analizan las diferencias entre el grupo basal del trabajo original, el grupo de pacientes con valores basales de FGF-23 y los que tienen niveles a la semana 20, observando diferencias menores; los grupos son muy homogéneos.

Tras ajustar por las características basales, objetivaron que mayores niveles de FGF-23 se asocian a un mayor riesgo de alcanzar el *end-point* primario del estudio, tener un evento cardiovascular no fatal o morir.

El tratamiento con cinacalcet se asocia a mayor descenso de niveles de FGF-23

Partiendo ambos grupos de tratamiento de niveles de FGF-23 similares (cinacalcet 5.555 pg/ml frente a placebo 5.600 pg/ml; $p = 0,86$), en los tratados con cinacalcet se objetiva un descenso significativo respecto al grupo placebo (cinacalcet 2.255 pg/ml frente a placebo 5.580 pg/ml; $p < 0,001$) a las 20 semanas.

Cuando analizaron el porcentaje de pacientes en los que la reducción de FGF-23 era > 30 %, también encontraron diferencias significativas (cinacalcet 64 % frente a placebo 28 %; $p < 0,001$) a las 20 semanas. Lo mismo pasó cuando analizaron los que alcanzaron un descenso > 50 % (cinacalcet 50 % frente a placebo 15 %; $p < 0,001$). El descenso de FGF-23 se mantuvo independientemente de que los pacientes estuviesen o no recibiendo tratamiento con vitamina D.

El cambio de FGF-23 se correlacionaba directamente con el porcentaje de cambio en PTH, calcio corregido y fósforo. Cuando analizaron la asociación de FGF-23 con cifras de PTH, calcio y fósforo según recomiendan las guías K/DOQI, evidenciaron que la reducción de FGF-23 era mayor cuando estos tres parámetros estaban dentro de los valores recomendados.

El descenso de FGF-23 se asocia con disminución de la morbimortalidad cardiovascular

En los pacientes del grupo tratados con cinacalcet, el descenso $\geq 30\%$ en la semana 20, respecto a los niveles basales de FGF-23, se asoció con una reducción del *end-point* primario compuesto de descenso de muerte cardiovascular, muerte súbita cardíaca y fallo cardíaco. El descenso de los niveles de FGF-23 no se relacionó significativamente con mortalidad de cualquier causa, mortalidad de causa aterosclerótica, fracturas ni paratiroidectomías. En el grupo de pacientes que recibieron placebo, el descenso $\geq 30\%$ en la semana 20 con respecto a los niveles basales de FGF-23 no se asoció con una menor tasa de eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes en los que el descenso fue $< 30\%$.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el tratamiento con cinacalcet se asocia con un mayor descenso de los niveles de FGF-23, en comparación con los pacientes tratados con placebo con/sin tratamiento convencional del hiperparatiroidismo secundario, y esto lo relacionan con la menor aparición de eventos cardiovasculares, descrita previamente en los resultados del estudio EVOLVE.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El análisis *post hoc* del estudio EVOLVE para valorar el efecto del tratamiento con cinacalcet sobre los niveles de FGF-23 obtiene resultados prometedores en relación con la asociación del descenso de estos niveles, con una disminución de la morbimortalidad cardiovascular. A la vista de los resultados obtenidos, el mayor descenso de FGF-23 en los pacientes tratados con cinacalcet sumado a los datos ampliamente conocidos del efecto del fármaco para reducir las cifras de PTH y mejorar el control del producto calcio x fósforo, tenemos más datos para afirmar que los pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario se benefician del tratamiento con cinacalcet.

Lo que este análisis no puede aclarar es cuál es el mecanismo por el que el fármaco desciende los niveles. Lo que sí comentan los autores, a la vista de que el descenso de FGF-23 se relaciona en estos pacientes con un descenso del riesgo de fallo cardíaco y de muerte súbita de origen cardíaco, es que, dado que FGF-23 es una hormona cardiotropa que ha demostrado producir daño directo sobre el cardiomiocito, produciéndole hipertrofia, el importante descenso de los niveles de FGF-23 tras el tratamiento con cinacalcet podría ser el causante de la disminución del este daño directo sobre las células del miocardio; esta es una de las explicaciones de por qué el importante descenso de FGF-23 tras tratar a los pacientes con cinacalcet puede ser *per se* causante de la disminución de la morbimortalidad de origen cardiovascular. Otra posible explicación es la asociación de niveles elevados de FGF-23 con disfunción endotelial, como se ha publicado en trabajos recientes, y que su descenso disminuya a su vez de forma relevante este daño endotelial.

Aunque los datos obtenidos son prometedores, hay que tener en cuenta las limitaciones que tiene el trabajo. En primer lugar, que es un análisis *post hoc* de otro estudio. En cuanto al análisis de los datos, es importante reflejar que el momento en el que se analizan los niveles, la semana 20, es elegido por los autores (y así lo reflejan en el trabajo) por ser un momento en el que el número de pacientes es elevado. Otro sesgo es la elección del porcentaje de descenso considerado como significativo, el del 30 %, que lo eligen por similitud con la PTH (así lo explican en el trabajo los autores, y es cierto que no hay trabajos previos que hablen de otras cifras).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este análisis *post hoc* del estudio EVOLVE en el que se analiza el efecto del tratamiento con cinacalcet sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes estables en hemodiálisis son alentadores. Parece que el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con cinacalcet abre una nueva posibilidad terapéutica para reducir la elevada tasa de morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes, pero aún quedan muchos interrogantes con respecto a la utilización de este fármaco con el fin de descender los niveles de FGF-23. Son necesarios estudios en los que se aclaren los mecanismos por los que el cinacalcet disminuye los niveles de FGF-23 para poder establecer una correcta indicación terapéutica enfocada al descenso de esta hormona. Aunque faltan estos trabajos que nos aclaren cómo el fármaco desciende los niveles de FGF-23, los resultados de este análisis del estudio EVOLVE nos ayudan a tomar la decisión de tratar con cinacalcet a pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario, tanto por su efecto sobre el control de esta patología como por su posible efecto beneficioso sobre la morbimortalidad cardiovascular en este grupo de pacientes, mediante el descenso de los niveles de FGF-23.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Morbimortalidad cardiovascular

Subtema: Hemodiálisis

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Factor de crecimiento fibroblástico-23. Hemodiálisis. Morbimortalidad cardiovascular

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y clasifica el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al; EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.
2. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, Goodman WG, et al. A randomized trial of cinacalcet in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.
3. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305:2432-9.
4. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-408.
5. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119:2545-52.