

¿Existen diferencias en cuanto al desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo y calcificación vascular en pacientes en diálisis peritoneal con hiperparatiroidismo secundario avanzado tratados con cinacalcet o mediante paratiroidectomía?

Wang AYM, Lo WK, Cheung SCW, Tang TK, Yau YY, Lang BHH. Parathyroidectomy versus oral cinacalcet on cardiovascular parameters in peritoneal dialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism (PROCEED): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:1823-35. doi: 10.1093/ndt/gfad043.

Análisis crítico: **José Manuel Valdivielso, Juan Miguel Díaz Tocados**

Vascular and Renal Translational Research Group. Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLleida). Lleida

NefroPlus 2024;16(1):65-72

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, con un seguimiento de 12 meses.

■ Asignación

- Aleatorización ciega (1:1) realizada mediante sorteo por cada investigador.

■ Enmascaramiento

- No hay enmascaramiento (estudio abierto).

■ Ámbito

- Hospitalario. Participan 2 hospitales especializados afiliados a la Universidad de Hong Kong (China): el Hospital Queen Mary y el Hospital Tung Wah.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes renales adultos (18-75 años) en diálisis peritoneal (DP) domiciliaria.
- Niveles séricos de paratohormona (iPTH) \geq 84 pmol/l (800 pg/ml).
- No aptos para tratamiento con análogos de vitamina D (no responden a éste o presentan calcio sérico $>$ 2,5 mM).
- Hiperplasia paratiroidea nodular o difusa.

■ Criterios de exclusión

- Paratiroidectomía (PTx) previa.
- Historial de enfermedad valvular cardiaca o infarto agudo de miocardio en los 2 meses previos al inicio del estudio.
- Neoplasia maligna activa o diseminada.
- Disfunción hepática.

- Mal estado general.

- No apto para anestesia general.

- Pacientes que esperan un trasplante de riñón de donante vivo en menos de 1 año desde el inicio del estudio.

■ Intervenciones

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a tratamiento quirúrgico mediante PTx con autoimplante en antebrazo o tratamiento con cinacalcet oral (Regpara, Kyowa Kirin). La dosis inicial de cinacalcet fue 25 mg, que podía aumentarse otros 25 mg cada 4 semanas los 3 primeros meses o cada 12 semanas; de ahí en adelante, hasta un máximo de 100 mg, con el objetivo de mantener los niveles de iPTH en un rango entre 2 y 9 veces los valores máximos de referencia.

La titulación de las dosis de cinacalcet y el uso de análogos de vitamina D y captadores de fósforo (tanto cálcicos como no cálcicos) quedó a criterio del médico.

■ Variables de resultado

Las variables de resultado primarias del estudio son los cambios en el índice de la masa ventricular izquierda (IMVI) y la puntuación de calcificación de las arterias coronarias tras los 12 meses de intervención. Como resultados secundarios, también se estudiaron la puntuación de calcificación de la válvula aórtica y del anillo mitral, el índice del volumen del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección, la velocidad de la onda de pulso aórtico y las medidas basadas en el análisis de la onda de pulso, la calidad de vida relacionada con la salud y algunos parámetros bioquímicos de metabolismo mineral (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina e iPTH).

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ Tamaño muestral



El estudio partió de 158 pacientes, de los que 93 fueron excluidos. Los restantes 65 pacientes fueron aleatorizados, 33 en el grupo de cinacalcet y 32 en el grupo de PTx, de los que 28 en el grupo de cinacalcet y 29 en el grupo de PTx completaron el estudio a 12 meses.

■ Promoción

Este estudio fue subvencionado por la Universidad de Hong Kong (200004576) y una beca de investigación otorgada por la Sociedad de Nefrología de Hong Kong y la Fundación del Riñón de Hong Kong.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Al inicio del estudio, el grupo que recibiría cinacalcet incluyó a un mayor número de pacientes con historial de fallo cardiaco que el que sería tratado con PTx ($p = 0,023$). Este grupo también tenía menores niveles de iPTH en comparación con los que serían tratados con PTx ($p = 0,011$), mientras que la presión sanguínea diastólica mostró una tendencia a ser más elevada en el grupo escogido para tratamiento con cinacalcet ($p = 0,05$). Además, también tuvieron una mayor masa ventricular izquierda por talla y por superficie corporal aérea ($p = 0,04$ y $0,01$, respectivamente).

Los demás parámetros no fueron significativamente diferentes en este punto del estudio. Véase la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio

	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Parámetros demográficos y clínicos		
Sexo (hombre/mujer)	12/20	14/19
Edad (años)	56 ± 12	57 ± 10
Consumo de tabaco, n (%)		
Fumador actual	0 (0)	1 (3)
Exfumador	5 (15,6)	3 (9,1)
Historial de diabetes, n (%)	3 (9,4)	8 (24,2)
Historial de enfermedad coronaria, n (%)	4 (12,5)	6 (18,2)
Historial de aterosclerosis vascular, n (%)	5 (15,6)	8 (24,2)
Historial de ictus isquémico/hemorrágico, n (%)	1 (3,1)	5 (14,7)
Historial de fallo cardiaco, n (%)	2 (16,7)	10 (30,3)*
Puntuación de comorbilidad de Charlson	3,87 ± 1,7	4,36 ± 1,7
Clasificación de insuficiencia cardiaca de la New York Heart Association (NYHA), n (%)		
I	13 (40,6)	10 (30,3)
II	14 (43,8)	15 (45,5)
III	5 (15,6)	5 (15,1)
IV	0 (0)	3 (9,1)
Tiempo en diálisis peritoneal (meses)	59,6 ± 36,1	62 ± 38,7
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23,5 ± 4,2	23,2 ± 4,4
Presión arterial sistólica (mmHg)	129 ± 16	133 ± 17
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 ± 13	80 ± 12

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio (cont.)

	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Parámetros de diálisis		
Total por semana (KtV)	2,10 ± 0,3	2,04 ± 0,3
Total por semana, DP (KtV)	1,85 ± 0,4	1,82 ± 0,4
Total por semana, aclaramiento de creatinina (l/semana/1,73 m ²)	60,6 ± 18,6	59,5 ± 18,6
Total por semana, DP aclaramiento de creatinina (l/semana/1,73 m ²)	46,9 ± 12,1	47,4 ± 11,4
Tasa catabólica de proteínas normalizada (g/kg/m ²)	1,02 ± 0,2	1,06 ± 0,3
Anuria, n (%)	17 (53,1)	20 (60,6)
Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²) [mediana (rango intercuartílico, RIC)]	0 (0; 1,31)	0 (0; 0,95)
Uso de calcio bajo (2,5 mEq/l) en fluidos de DP, n (%)	32 (100)	31 (93,9)
Medicamentos		
Uso de análogos de la vitamina D, n (%)		
No usa	8 (25)	11 (33,3)
Calcitriol	22 (68,8)	22 (66,7)
Alfacalcidol	1 (3,1)	0 (0)
Paricalcitol	1 (3,1)	0 (0)
Dosis semanal de análogos de la vitamina D (μg) [mediana (RIC)]	0,9 (0; 3,1)	1,3 (0; 2,2)
Quelantes de fósforo cálcicos, n (%)	16 (50)	11 (33,3)
Dosis de calcio elemental (mg) [mediana (RIC)]	200 (0; 800)	0 (0; 800)
Quelantes de fósforo basados en aluminio, n (%)	9 (28,1)	7 (21,2)
Dosis diaria de quelantes de fósforo basados en aluminio (mg) [mediana (RIC)]	0 (0; 600)	0 (0; 0)
Número total de antihipertensivos	2,03 ± 1,4	2,36 ± 1,5
Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, n (%)	15 (44,1)	21 (63,6)
Inhibidores de los canales del calcio, n (%)	19 (59,4)	20 (60,6)
Bloqueadores beta, n (%)	22 (55)	18 (54,5)
Estatina o fibratos, n (%)	10 (35,7)	19 (57,6)
Aspirina, n (%)	6 (18,6)	9 (27,3)
Parámetros bioquímicos		
Calcio en plasma (mmol/l)	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,1
Fósforo en plasma (mmol/l)	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,4
Fosfatasa alcalina (UI/l) [mediana (RIC)]	225 (172; 342)	164 (138; 239)
iPTH (pmol/l) (pg/ml × 9,43)	173 ± 59	136 ± 46*
T50 sérico (min)	177 ± 73	181 ± 82
Albumina sérica (g/l)	35,4 ± 4,8	35,2 ± 4,8

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio (cont.)

	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Glucosa en ayunas (mmol/l)	5,4 ± 1,1	5,6 ± 1,5
Colesterol HDL (mmol/l)	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,6
Colesterol LDL (mmol/l)	2,48 ± 0,7	2,33 ± 0,9
Colesterol total (mmol/l)	4,5 ± 0,1	4,3 ± 0,2
Triglicéridos (mmol/l)	2,0 ± 1,4	1,6 ± 1,0
Hemoglobina (g/l)	10,2 ± 1,6	10,0 ± 1,6
Hematocrito (%)	30,6 ± 4,8	30,0 ± 4,8

Datos expresados como media ± desviación típica, excepto en aquellos en que se observó una distribución asimétrica, que se muestran como mediana (RIC).

Traducida y adaptada de Wang AYM et al., 2023. Publicada con permiso del propietario del copyright.

Variables principales

Véase la tabla 2.

Tabla 2. Cambios en las variables principales

Variable principal	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Variable principal 1 IMVI por talla (g/m²)		
Inicio	23,4 (18,2; 27,8)	28,7 (19,6; 36,8)
12 meses	23,0 (19,1; 28,4)	29,6 (19,1; 38,4)
Cambio a los 12 meses	0,8 ± 1,1	1,0 ± 1,3
Variable principal 2 IMVI por superficie corporal (ml/m²)		
Inicio	51,0 (37,9; 64,0)	61,8 (41,9; 77,4)
12 meses	53,0 (41,3; 58,3)	61,3 (46,2; 86,1)
Cambio a los 12 meses	1,7 ± 3,1	2,7 ± 3,0
Variable principal 6 Calcificación de las arterias coronarias (puntuación)		
Inicio	309 (29; 1.539)	492 (20; 1.508)
12 meses	468 (54; 1.574)	602 (33; 2.099)
Cambio a los 12 meses	66 (0; 165)	149 (8; 260)

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o como media ± error estándar si se ajustan a una distribución normal. El análisis estadístico utilizado para estudiar los cambios a los 12 meses fue la prueba de la U de Mann-Whitney. No se observaron diferencias entre los grupos.

IMVI: índice de la masa ventricular izquierda.

Traducida y adaptada de Wang AYM et al., 2023. Publicada con permiso del propietario del copyright.

Variables secundarias

Los autores no observaron diferencias en la velocidad de la onda de pulso entre los dos grupos. El grupo de cinacalcet tuvo niveles más bajos de calcio en plasma a lo largo del estudio. El grupo de PTx mostró unos niveles de fósforo en plasma más bajos que el grupo tratado con cinacalcet los primeros 6 meses, coincidiendo con los menores niveles de PTH y probablemente con un mayor uso de suplementos de calcio. La PTx disminuyó la iPTH de manera más pronunciada que el cinacalcet, aunque a los 12 meses no hubo diferencias entre ambos grupos.

No se comunican diferencias en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud a los 12 meses de la intervención a pesar del control de los niveles de iPTH en ambos grupos, lo cual se puede relacionar con otras complicaciones.

Cabe destacar que se observaron trayectorias diferentes en los niveles de fosfatasa alcalina sérica a lo largo del estudio en ambos grupos. Véase la tabla 3.

Tabla 3. Cambios en variables secundarias

Variable secundaria	Paratiroidectomía (n = 32)	Cinacalcet (n = 33)
Variable principal 3		
IVTDVI por talla (ml/m²)		
Inicio	35,1 (28,6; 40,7)	35,6 (22,0; 45,0)
12 meses	32,7 (27,7; 40,3)	35,5 (22,2; 53,7)
Cambio a los 12 meses	+0,9 (-2,0; +3,7)	0 (-3,6; +5,7)
Variable principal 4		
IVTSVI por talla (ml/m²)		
Inicio	13,2 (10,4; 15,0)	13,0 (8,5; 22,0)
12 meses	13,8 (9,9; 16,7)	14,3 (7,1; 23,3)
Cambio a los 12 meses	+0,5 (-1,7; +2,8)	0 (-1,8; +3,2)
Variable principal 5		
FEVI (%)		
Inicio	61,7 (55,3; 66,1)	60,7 (52,2; 65,8)
12 meses	61,7 (56,4; 66,1)	58,8 (48,1; 66,5)
Cambio a los 12 meses	-1,2 ± 1,3	-1,1 ± 1,4
Variable principal 7		
Calcificación de la válvula aórtica (puntuación)		
Inicio	6 (0; 99)	18 (0; 311)
12 meses	18 (0; 136)	57 (4; 247)
Cambio a los 12 meses	2 (0; 44)	11 (0; 114)
Variable principal 8		
Calcificación del anillo mitral (puntuación)		
Inicio	0 (0; 124)	1 (0; 453)
12 meses	0 (0; 219)	1 (0; 506)
Cambio a los 12 meses	0 (0; 8,5)	0 (0; 71)

Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o como media ± error estándar si se ajustan a una distribución normal. El análisis estadístico utilizado para estudiar los cambios a los 12 meses fue la prueba de la U de Mann-Whitney. No se observaron diferencias entre los grupos.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IVTDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; IVTSVI: índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Traducida y adaptada de Wang AYM et al., 2023. Publicada con permiso del propietario del copyright.

Efectos secundarios

En general, el grupo tratado con cinacalcet tuvo más episodios de hospitalización por causas cardiovasculares que el grupo tratado mediante PTx ($p = 0,008$), incluso después de ajustar por edad, género, antecedentes de diabetes, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular aterosclerótica, duración de la diálisis, iPTH, fosfatasa alcalina, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona ($p = 0,006$). El grupo tratado mediante PTx registró un mayor número de hospitalizaciones, debido a episodios de hipercalcemia, que el grupo tratado con cinacalcet (el 16,7 frente al 1,8%; $p = 0,024$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes en DP con hiperparatiroidismo secundario avanzado, sin posibilidad de uso de análogos de la vitamina D, la PTx y el tratamiento con cinacalcet son igualmente eficientes en el control de los parámetros bioquímicos de metabolismo mineral y óseo a 1 año. Los dos tratamientos estabilizaron (pero no redujeron) la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la calcificación vascular y valvular, sin cambios en los parámetros de calidad de vida relacionada con la salud después de 1 año de intervención. En definitiva, los autores sugieren el uso de cinacalcet en aquellos pacientes en diálisis en los que no se puede realizar una PTx o son refractarios a análogos de la vitamina D.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Tanto la PTx como el tratamiento con calcimiméticos son intervenciones comunes y útiles para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario avanzado en pacientes con enfermedad renal crónica. Conocer si existen efectos distintos de estas intervenciones sobre la salud cardiovascular y el metabolismo mineral es de relevancia e interés clínico.

El estudio PROCEED realiza una comparación entre ambas intervenciones sobre la hipertrofia ventricular izquierda, el metabolismo mineral y la calcificación vascular y valvular a 1 año de seguimiento; sin embargo, existe una serie de factores que podrían influir de manera negativa en la comparativa entre los grupos de estudio.

Así, aunque el estudio es de distribución aleatoria, los autores comunican un mayor número de pacientes con historial de fallo cardiaco en el grupo de cinacalcet, algo que podría explicar el incremento de hospitalizaciones relacionadas con eventos cardiovasculares en este grupo. Esta variabilidad es discutida por los autores y resaltan que las hospitalizaciones por eventos cardiovasculares son similares en ambos grupos tras ajustar por fallo cardiaco.

Asimismo, los pacientes incluidos en el grupo de cinacalcet tenían un índice de hipertrofia del ventrículo izquierdo más elevado en el momento de la aleatorización en comparación con los asignados a PTx. Además, tanto la mediana como el cuartil 3 para la puntuación de calcificación de la válvula aórtica fue 3 veces más elevada en el grupo de cinacalcet al inicio del estudio, aunque no llegó a alcanzar la significación estadística ($p = 0,1$).

Todos estos factores provocan una desigualdad a nivel cardiovascular al inicio del estudio que podría afectar de manera negativa a los resultados de los parámetros cardiovasculares en el grupo de cinacalcet.

Adicionalmente y de manera relativa, la variación porcentual de la mediana de la puntuación de calcificación coronaria a los 12 meses de intervención en el grupo de PTx fue del 50%, mientras que en el grupo de cinacalcet fue del 22%. Este posible efecto beneficioso del cinacalcet sobre la calcificación coronaria se debería haber estudiado más en profundidad o al menos discutido, ya que estudios previos han observado una disminución de la calcificación valvular y vascular en pacientes en hemodiálisis¹.

En cuanto a los efectos adversos, se comunicaron episodios de anemia en 7 pacientes tratados con cinacalcet, mientras que no hubo ninguno en el grupo de PTx. Este posible efecto negativo del calcimimético sobre la anemia no ha sido previamente descrito y es un tema que requeriría más atención, siempre que estas diferencias no puedan ser explicadas por otros factores.

En general, el calcio en plasma se redujo en ambos grupos, manteniéndose más bajo en el grupo de cinacalcet a lo largo del estudio; sin embargo, se registró un mayor número de episodios de hipercalcemia en los pacientes tratados mediante PTx a pesar de la mayor caída en los niveles de iPTH, un hecho que los autores relacionan con un mayor uso de suplementos de calcio y calcitriol en este grupo. En cualquier caso, existe un mal control de los niveles de calcio en el grupo de PTx.

Una extraña coincidencia comunicada en este estudio es que la concentración de fosfatasa alcalina sérica incrementó en el grupo tratado mediante PTx al mismo tiempo que se produce una caída acusada en los niveles de iPTH y de fósforo sérico. Estos cambios pudieron deberse, al menos en parte, al uso de suplementos de calcio y análogos de la vitamina D en este periodo de tiempo.

En el grupo de cinacalcet, los niveles de iPTH sérica disminuyeron más lenta y progresivamente, alcanzando concentraciones similares a los del grupo PTx a los 12 meses.

Es importante destacar que, aunque el tratamiento con cinacalcet redujo los niveles de iPTH sérica alrededor del 40% a los 3 meses, la concentración de fosfatasa alcalina sérica se mantuvo similar, lo que podría sugerir un efecto directo del calcimimético sobre la actividad osteoblástica que ha sido descrito en modelos animales de insuficiencia renal². No obstante, los autores no comunican haber medido la fosfatasa alcalina específica de hueso, por lo que no es posible extraer conclusiones precisas.

Por último, una aparente observación que merece ser mencionada y que los autores no describen en el artículo es la tendencia a la baja de la presión arterial en el grupo de cinacalcet a los 12 meses ($p = 0,01$ en ambas, diastólica y sistólica), la cual podría tener una relevancia clínica, ya que el efecto antihipertensivo de cinacalcet ha sido previamente comunicado³.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

A pesar de que los grupos tenían distinta iPTH al inicio del estudio, el trabajo tiene valor clínico en cuanto a los efectos de cinacalcet y PTx sobre parámetros de metabolismo óseo y mineral. Sin embargo, algunas de las conclusiones en las variables principales, particularmente el efecto de los tratamientos sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo, son dudosas dadas las diferencias basales en algunos parámetros cardíacos, como el historial de fallo cardíaco.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hiperparatiroidismo secundario/Diálisis peritoneal

Tema: Progresión de la enfermedad cardiovascular

Tipo de artículo: Tratamiento. Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Cinacalcet. Paratiroidectomía. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Calcificación vascular. Hiperparatiroidismo secundario

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

Conflicto de intereses

El Dr. Jose Manuel Valdivielso declara que no tiene conflictos de interés.

El Dr. Juan Miguel Díaz-Tocados declara que no tiene conflictos de interés.

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Hay que destacar que, aunque la aleatorización es el medio por excelencia para eliminar sesgos y aunque los grupos que se comparan sean iguales y, por tanto, los cambios detectados al final del estudio sean solamente debidos a la intervención, en este caso no funcionó (seguramente por azar). En estos casos, existen algunas alternativas, pero requieren métodos estadísticos avanzados que no se suelen usar demasiado. Además, es importante recalcar que hay errores en algunas de las tablas que se deben mencionar. Por ejemplo, de cada grupo solo terminaron el estudio 28 pacientes, por lo que es imposible que los datos de cambios en los parámetros de estudio (v. tabla 2) sean de los 32 y 33 pacientes de cada grupo.

■ NOTAS CLÍNICAS

El estudio presenta algún avance, aunque su resultado principal no haya aportado ninguna diferencia entre los tratamientos. Sin embargo, el tratamiento con cinacalcet presenta un mejor perfil en el control de los parámetros del metabolismo mineral, con una corrección gradual de los niveles de PTH y menos episodios de hipercalcemia. Esto podría conllevar menor incidencia de eventos cardiovasculares a largo plazo. Asimismo, el estudio está realizado en pacientes con diálisis peritoneal, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a pacientes en otras modalidades de tratamiento renal sustitutivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, *et al.* The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1327-39.
2. Diaz-Tocados JM, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y, *et al.* Calcimimetics maintain bone turnover in uremic rats despite the concomitant decrease in parathyroid hormone concentration. *Kidney Int.* 2019;95:1064-78.
3. Zitt E, Woess E, Mayer G, *et al.* Effect of cinacalcet on renal electrolyte handling and systemic arterial blood pressure in kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2011;92:883-9.