

# ¿Cuáles son los beneficios y peligros de los calcimiméticos en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica?



G. F. M. Strippoli, A. Tong, Palmer S. C., G. Elder, J. C. Craig

Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006254. DOI: 10.1002/14651858. CD006254

Análisis crítico: F. Rivera<sup>1</sup> / F. García López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real. <sup>2</sup>Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

**Contexto:** El hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica no se controla en muchos pacientes con tratamiento estándar de dieta, quelantes intestinales de P, aportes de calcio y de vitamina D o derivados. Los calcimiméticos se han incorporado recientemente por su capacidad para reducir la secreción de PTH. No obstante queda por determinar su efecto sobre variables clínicas relevantes (paratiroidectomías, fracturas, complicaciones cardiovasculares, mortalidad) o subrogadas (modificaciones del metabolismo Ca-P).

**Objetivo:** Revisión sistemática del efecto de los calcimiméticos en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario de los pacientes con insuficiencia renal crónica tratada con diálisis sobre la mortalidad, los niveles de PTH, fracturas, hipocalcemia y otros desenlaces.

**Fuentes de datos:** Ensayos controlados aleatorizados sobre calcimiméticos en pacientes con enfermedad renal crónica, mediante búsquedas electrónicas de artículos en cualquier idioma en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, MEDLINE, EMBASE, hasta noviembre de 2005, así como búsqueda manual de referencias en libros, artículos de revisión, ensayos clínicos relevantes y solicitud de datos a autores con ensayos incompletos o no publicados.

**Selección de estudios:** Ensayos controlados aleatorizados, comparando cualquier calcimimético (cinacalcet, NPS R-467, NPS R-568) frente a ausencia de tratamiento o placebo, en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.

**Extracción de datos:** Tres autores seleccionan los trabajos a evaluar según los criterios de búsqueda. Los ensayos incompletos o inacabados se incluyen tras consultar a expertos o compañías farmacéuticas. Cada ensayo se valora por dos evaluadores por separado. Las discrepancias se resuelven por discusión entre los evaluadores y si los datos son incompletos se contacta con los investigadores para su clarificación.

**Evaluación de la calidad:** Se siguen los siguientes criterios: ocultación de la aleatorización, tipo de enmascaramiento (investigadores, pacientes, seguimiento, análisis de datos), análisis por tratamiento asignado y pacientes con seguimiento incompleto (excluidos o perdidos).

**Estadística:** Se expresa la estimación del efecto de la intervención experimental frente al control en variables categóricas como riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para las variables continuas, se calcula la diferencia media ponderada (DMP) y su IC 95%, utilizando el valor de la variable al final del tratamiento en el grupo control y experimental. La heterogeneidad del efecto del tratamiento entre estudios se evaluó formalmente utilizando el test de heterogeneidad de chi-cuadrado y el estadístico I<sup>2</sup>. Los estimadores agrupados del efecto del tratamiento se calcularon con el modelo de efectos aleatorios y se expresan como RR o DMP con su correspondiente IC 95%.

**Patrocinio:** Este estudio no está financiado.

## SÍNTESIS DE DATOS

Se incluyeron 8 ensayos realizados en 1.429 pacientes. En todos se comparó cinacalcet frente a placebo. Todos los pacientes recibieron quelantes intestinales de P y vitamina D de forma no aleatorizada, pero sin diferencias en las proporciones de pacientes con estos tratamientos entre el grupo tratado y el grupo control. Los pacientes se seleccionaron según severidad del hiperparatiroidismo pero no hubo cifra de PTH por encima de la cual se iniciara el tratamiento. Rango de edad 47-55 años, con ligero predominio de varones (V/H 1,8) y tiempo de seguimiento entre 3 y 26 semanas. Todos fueron financiados por Amgen Inc. En la mayoría de ensayos, la calidad metodológica fue deficiente.

No hubo diferencias significativas entre las siguientes variables al comparar el grupo tratado con el grupo no tratado/placebo: mortalidad de cualquier causa (RR: 0,75; IC 95%: 0,30 a 1,88), hipocalcemia, náuseas, disnea, astenia, debilidad muscular, parestesias, infecciones respiratorias, número de paratiroidectomías, cefalea, dolor abdominal, diarrea y osteodistrofia mixta.

Sin embargo, los pacientes tratados tuvieron una mayor proporción de pacientes con disminución  $\geq 30\%$  PTH respecto al valor basal (RR: 4,49; IC 95%: 3,05 a 6,60), así como un mayor riesgo de vómitos (RR: 1,89; IC 95%: 1,47 a 2,43) y menor riesgo de hipotensión (RR: 0,53; IC 95%: 0,36 a 0,79). Además, tuvieron una reducción significativa al final del tratamiento de PTH (DMP: -290,5; IC 95%: -360,2 a -221,3), Ca (DMP: -0,85; IC 95%: -1,14 a -0,56), P (DMP: -0,29; IC 95%: -0,5 a -0,08) y producto CaxP (DMP: -7,9; IC 95%: -10,3 a -5,5).

No hubo información para evaluar la incidencia de fracturas ni de cambios en la histomorfometría ósea.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los calcimiméticos mejoran los parámetros bioquímicos asociados a hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica tratada con diálisis. Es posible que tengan un efecto sobre la mortalidad cardiovascular y fracturas. No obstante, y hasta la fecha, los beneficios para los pacientes sobre los tratamientos estándar no se han demostrado en ensayos controlados. Se necesitan ensayos mejor diseñados y con más tiempo de seguimiento para determinar su eficacia.

## CLASIFICACIÓN

Insuficiencia renal crónica. Anemia. Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Diana de la hemoglobina. Nivel de evidencia: 1. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## COMENTARIOS

Este estudio tiene interés al abordar los beneficios y peligros de los calcimiméticos en el tratamiento del hiperparatiroidismo de la insuficiencia renal crónica de los pacientes dializados. Son un grupo farmacológico nuevo y, desde el 2004, está aprobado uno de ellos (cinacalcet) para uso clínico. Su mecanismo de acción es diferente y complementario a los tratamientos estándar con quelantes intestinales de P y vitamina D o derivados. Parece pues pertinente hacer una evaluación sistemática de sus beneficios y riesgos (*ver nota clínica*).

Hasta la fecha, la eficacia y seguridad de los calcimiméticos se ha tratado en numerosos estudios observacionales y en ensayos clínicos de escasa calidad. De hecho los autores encuentran 186 referencias pero sólo incluyen 8 de ellas en el meta-análisis. El resto se rechazan por problemas de diseño o posible duplicación de resultados. El artículo que se comenta pretende resumir la información aportada mediante meta-análisis de ensayos clínicos controlados con unos mínimos criterios de calidad (*ver nota metodológica*).

Hechas estas salvedades y a pesar de algunas limitaciones como la calidad de los ensayos evaluados, entre las que se encuentran la dudosa aleatorización de pacientes, la ausencia de criterio homogéneo para iniciar ci-

nacalcet y tiempos de seguimiento relativamente cortos, no más de seis meses, los resultados son interesantes y plantean preguntas a resolver en el futuro. En primer lugar, confirma la eficacia de cinacalcet en el control de variables analíticas subrogadas (modificaciones de Ca, P, PTH y producto Ca x P) tradicionalmente asociadas a una mayor morbilidad y mortalidad. En segundo lugar, este meta-análisis encuentra una disminución del riesgo de hipotensión arterial, efecto no relacionado aparentemente con su mecanismo de acción pero posiblemente relacionado con la mortalidad. No aparecen efectos secundarios relevantes ni abandonos de tratamiento. Como efecto secundario significativo se encuentra un aumento del riesgo de vómitos. Finalmente, el beneficio sobre la mortalidad no se ha encontrado, aunque las cifras no descartan un beneficio hipotético que ensayos con mayor número de pacientes y seguimiento más prolongado podrían poner de manifiesto; los efectos sobre otras variables clínicas está por determinar; y, además, no hay datos para evaluar complicaciones tan importantes como fracturas óseas o cambios en la histomorfometría.

Al haberse comercializado los calcimiméticos hace poco, se podría señalar que esta revisión sistemática es prematura, pero, dado su potencial uso masivo, es útil para sintetizar la información disponible.

## CONCLUSIONES de los REVISORES

Los calcimiméticos tienen un papel en el manejo del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis al mejorar las alteraciones del metabolismo Ca-P. Su uso se debe restringir a los pacientes con hiperparatiroidismo severo (al menos PTHi  $\geq$  300 pg/mL) que no responden a tratamiento estándar. Los peligros a largo plazo y su efecto sobre la mortalidad no se conocen en la actualidad.

## NOTAS CLÍNICAS

### LOS CALCIMIMÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (F. Rivera)

Las alteraciones del metabolismo Ca-P están presentes en todos los pacientes con insuficiencia renal crónica. La osteodistrofia renal se asocia no sólo con alteraciones óseas y musculares sino con calcificaciones vasculares y de partes blandas. Estas alteraciones, en su conjunto, reducen la calidad de vida y aumentan el riesgo de mortalidad. Los niveles séricos de PTHi en los pacientes dializados deben encontrarse entre 150 y 300 mg/dL, según recomiendan las Guías K/DOQI de 2003 sobre enfermedad ósea en la enfermedad renal crónica. A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos patogénicos, el control del hiperparatiroidismo dista mucho de ajustarse a lo recomendado en estas guías y en repetidos estudios realizados en diálisis se encuentra una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo. Por todo ello, se necesitan tratamientos que ayuden al control del hiperparatiroidismo secundario. Los calcimiméticos son un grupo de fármacos que disminuyen la secreción de PTH por un mecanismo distinto a otros tratamientos (es un agonista alostérico de los receptores de Ca en las células paratiroides). Se ha aprobado por la FDA en 2004 y su uso en la práctica clínica se está generalizando en la actualidad. Hay varios estudios y algunos ensayos clínicos que demuestran que el cinacalcet (el único calcimimético de uso clínico) mejora las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, con disminución de los niveles de PTHi. Las únicas precauciones consisten

en evitar su uso cuando el Ca sérico corregido con la albúmina es inferior a 8,4 mg/dL, por el riesgo de hipocalcemia sintomática. El efecto secundario más frecuente es el aumento de náuseas y vómitos, que pueden obligar a suspender el tratamiento. Se puede utilizar en presencia de hiperfosforemia y hay que ajustar las dosis si se usa conjuntamente con vitamina D o derivados. Frente a estas ventajas no está suficientemente demostrado mediante ensayos controlados bien diseñados que el cinacalcet se asocie con una mejoría de la histología ósea, del riesgo de fracturas o de una disminución de la mortalidad por cualquier motivo. Estos datos junto a su elevado coste recomiendan cierta prudencia en su uso generalizado.

### REFERENCIAS

1. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Supl. 3): S1-S201.
2. Strippoli GF, Palmer S, Tong A, Elder G, Messa P, Craig JC. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 715-726.
3. Quarles LD, Cronin RE, Ringhofer B. Active vitamin D analogs and calcimimetics to control hyperparathyroidism in chronic renal failure. En: UpToDate 14.3, Rose BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2006.

## NOTAS METODOLÓGICAS

### META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS (F. García López)

El meta-análisis es un enfoque sistemático para identificar, evaluar críticamente, sintetizar y combinar los resultados de los estudios relevantes sobre un objeto de interés. Su campo de aplicación principal son los ensayos controlados aleatorizados. Aunque el meta-análisis se emplea en las ciencias sociales desde hace mucho tiempo, no es hasta la década de los años 80 cuando comienza a aplicarse a los ensayos clínicos. Hasta entonces había pocos ensayos clínicos diseñados para reproducir ensayos previos, en contraste con otros campos del conocimiento, presididos por el escepticismo ante los hallazgos científicos que no se han reproducido. Se pensaba que la reproducción de ensayos que previamente habían obtenido resultados positivos no era aceptable éticamente mientras que la repetición de ensayos con resultados negativos se consideraba inútil. Con el tiempo, desde un punto de vista ético se ha ido aceptando la repetición de ensayos con resultados positivos cuando hay pequeñas variaciones en las características de los pacientes o de la intervención que pueden influir en el desenlace, mientras que se ha aceptado la repetición de ensayos con resultado negativo, cuando hay base para pensar que esos resultados pueden haber sido falsamente negativos.

Tomemos una serie de ensayos de buena calidad metodológica que estudian una determinada intervención en poblaciones comparables. Cada uno de estos ensayos proporciona una estimación de un efecto terapéutico común a todos los ensayos, como la que aportan distintas muestras toma-

das de una población. La variabilidad que se observa en los distintos ensayos se puede atribuir a un error aleatorio, debido al azar. Con esos supuestos, el meta-análisis aporta una estimación válida o fiel, «insegada» en términos estadísticos, del efecto del tratamiento, con una precisión mayor de dicho efecto. Hay varios procedimientos estadísticos aceptados, pero en todos ellos la estimación global se calcula mediante un promedio ponderado de los resultados de los ensayos, en el que aquellos ensayos con una muestra mayor tienen mayor influencia. Y los análisis sólo tienen en cuenta las comparaciones efectuadas entre pacientes reclutados en el mismo ensayo.

Sin embargo, la aplicación del meta-análisis supone una serie de normas para minimizar el riesgo de sesgos provenientes de los ensayos individuales. Y la combinación de los resultados de los ensayos individuales en una medida de efecto global y única supone aceptar una cierta homogeneidad entre esos ensayos pues, de lo contrario, si los ensayos son muy distintos entre sí, no se pueden mantener los supuestos que justifican el meta-análisis. El meta-análisis permite, también, explorar fuentes de sesgos y heterogeneidad entre los ensayos que dé lugar a interpretaciones y futuros estudios.

### REFERENCIAS

1. Egger M, Davey Smith G, O'Rourke K. Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. En: Egger M, Davey Smith G, Altman DG (coords.) *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context* (20 edición). Londres: BMJ Publishing Group, 2001: 3-19.