

¿Reduce la mortalidad y la morbilidad cardiovascular el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con cinacalcet en pacientes en diálisis?

Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al., for the Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.

Análisis crítico: **Fernando J. García-López**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

NefroPlus 2013;5(1):60-2

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12205

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo multicéntrico, multinacional, aleatorizado, con placebo como grupo control. El tiempo de seguimiento fue de hasta 64 meses.

■ Asignación

- Aleatoria, en un reparto 1:1 entre los grupos, estratificada por país y por historia de diabetes, con bloques fijos. La asignación fue oculta al investigador, al patrocinador y a los pacientes.

■ Enmascaramiento

- Ensayo doble ciego, con enmascaramiento de la medicación recibida para los clínicos y los pacientes.

■ Ámbito

- Unidades de hemodiálisis de 22 países de América, Europa y Oceanía.

■ Pacientes

Pacientes adultos en hemodiálisis o hemodiafiltración, en régimen de 3 días por semana durante al menos 3 meses, con hiperparatiroidismo secundario, definido como una hormona paratiroidea (PTH) de al menos 300 pg/ml; además, con un producto Ca x P de al menos 45 mg²/dl² y deberían tener un calcio de al menos 8,4 mg/dl. Las mediciones de PTH, calcio y fósforo se obtuvieron en un laboratorio centralizado. Se excluyó a los pacientes inestables clínicamente, a aquellos en los que se preveía una paratiroidectomía en un plazo de 6 meses o un trasplante próximo de donante vivo.

■ Intervención

En el grupo de intervención, los pacientes recibieron cinacalcet, y en el grupo control, un placebo; la dosis inicial fue de 30 mg, con aumento progresivo de dosis hasta un máximo de 180 mg durante 20 semanas o cada 8 semanas posteriormente. Ambos grupos recibieron derivados de la vitamina D y quelantes del fósforo para el tratamiento del

hiperparatiroidismo secundario, a criterio del investigador.

■ Variables de resultado

El criterio de valoración principal fue la variable combinada de mortalidad por cualquier causa o sucesos cardiovasculares no letales (infarto agudo de miocardio, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica). Como variables secundarias, el ictus, fracturas y paratiroidectomía. Estos diagnósticos fueron establecidos por un grupo independiente de clasificación de sucesos clínicos con arreglo a unos criterios preestablecidos.

■ Tamaño muestral



Una muestra de 3800 pacientes aportaría 1882 pacientes con sucesos de la variable principal para detectar una razón de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) de 0,80 del grupo de cinacalcet con respecto al de placebo, en una prueba de rangos logarítmicos bilateral con una potencia del 90 % y un nivel de significación estadística de 0,05. La muestra estaba ajustada para las pérdidas previsibles. En el transcurso del ensayo, al comprobar que la tasa de sucesos clínicos global era inferior a la prevista (20,8 %), se decidió prorrogar el ensayo durante 16 meses más.

■ Análisis de las pérdidas en el seguimiento

No hubo diferencia en el porcentaje de retirados del estudio entre los dos grupos (7,6 % en el grupo de cinacalcet y 8,2 % en el grupo control). Para preservar el análisis por intención de tratar, no se retiró del análisis a los pacientes que se trasplantaron, se sometieron a una paratiroidectomía o iniciaron tratamiento con cinacalcet comercial.

■ Promoción

Amgen; también recogió los datos y efectuó el análisis estadístico, que fue verificado después por una compañía independiente contratada por Amgen.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se reclutó a 3883 pacientes con una mediana de edad de 54-55 años, una mediana de duración de diálisis de 45 meses y un porcentaje de diabéticos del 44 %. Los dos grupos parecieron equilibrados en las variables pronósticas. La dosis mediana del fármaco de investigación fue de 55 mg en el grupo de cinacalcet y de 125 mg en el grupo control. Se discontinuó el fármaco del estudio en un 66,7 % en el grupo de cinacalcet y en un 70,5 % en el grupo placebo, debido a motivos especificados en el protocolo u otros (efectos secundarios o razones administrativas). Hubo más casos de discontinuación por razones no especificadas en el protocolo en el grupo control que en el grupo de cinacalcet. Un 19,8 % de sujetos del grupo control empezó a tomar cinacalcet comercial antes del desarrollo de algún suceso clínico de las variables de resultado.

Tabla 1. Variable principal

	Grupo cinacalcet (n = 1948)	Grupo control (n = 1935)
	Muerte o un suceso clínico cardiovascular	
RAR (%) (IC 95 %)	1 % (-2,1 % a 4,2 %)	
RRR (%) (IC 95 %)	2 % (-4 % a 8 %)	
NNT (IC 95 %)	NNTB 96 (NNTH 48 a ∞ a NNTB 24)	

IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario para tratar; NNTB: número necesario para tratar para obtener un beneficio; NNTH: número necesario para tratar para ocasionar un daño; RAR reducción absoluta del riesgo; RRR reducción relativa del riesgo. Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006;26(Supl 5):33.

Cuando se hizo el análisis de la variable principal con estratificación por diabetes y país, en concordancia con el reparto aleatorio, la razón de riesgos instantáneos del grupo de cinacalcet con respecto al placebo fue de 0,93 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,85 a 1,02). Sin embargo, al ajustar por las variables iniciales, la razón de riesgos fue de 0,88 (IC 95 %, 0,79 a 0,97). Otros análisis que no respetaron el principio de intención de tratar (como censurar a los pacientes cuando recibieron un trasplante, se les hizo paratiroidectomía o se retiró la medicación del estudio o seis meses después para permitir un efecto residual del cinacalcet) también fueron favorables al grupo de cinacalcet. El efecto del cinacalcet fue más pronunciado en pacientes mayores de 65 años que en los más jóvenes.

Con respecto a las variables componentes de la morbilidad cardiovascular, ningún resultado alcanzó los niveles de significación estadística establecidos y, mientras el número de casos de insuficiencia cardíaca, angina inestable y vasculopatía periférica era mayor en el grupo placebo, para el infarto agudo de miocardio y el ictus el número de casos era mayor en el grupo de cinacalcet.

El cinacalcet redujo el número de paratiroidectomías (razón de riesgos instantáneos 0,44, IC 95 %, 0,36 a 0,54), pero no redujo el número de fracturas.

Efectos adversos

El grupo de cinacalcet tuvo una frecuencia mayor de hipocalcemia, náuseas y vómitos. El número de episodios neoplásicos fue mayor en el grupo de cinacalcet (riesgo relativo bruto 1,27, IC 95 % 0,96 a 1,67), sin alcanzar significación estadística.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En el análisis por intención de tratar no ajustado, el cinacalcet no redujo de modo significativo el riesgo de muerte o de sucesos cardiovasculares mayores en pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

La conjunción de los datos de cuatro ensayos previos con cinacalcet en comparación con placebo, con un total de 1136 pacientes con hiperparatiroidismo secundario en diálisis, mostró que el tratamiento con cinacalcet reducía las hospitalizaciones causadas por enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, ese análisis fue *post hoc* y ese hallazgo tenía que comprobarse en un ensayo clínico diseñado al efecto. Por otra parte, un ensayo clínico que abordara específicamente esta cuestión era ne-

cesario, pues el hallazgo basado en estudios observacionales de que disminuciones en la PTH, Ca, P y Ca x P reducían el riesgo de mortalidad no era suficiente para validar el uso del cinacalcet con ese fin; la discrepancia de los resultados de los estudios observacionales y los ensayos clínicos en el efecto del tratamiento de la anemia con agentes estimulantes para la mejora de la mortalidad es un claro ejemplo de ese tipo de discrepancia según el diseño del estudio.

El ensayo EVOLVE se diseñó para estudiar el efecto del tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con cinacalcet en la mortalidad global y en la morbilidad cardiovascular. Sus resultados, sin embargo, han sido negativos, pues no hay diferencias en el criterio de valoración principal entre los dos grupos. Más aún, el efecto del grupo del cinacalcet en las distintas variables cardiovasculares no fue consistente.

En su artículo, los autores presentan análisis secundarios prefijados en el protocolo del estudio que favorecen de modo estadísticamente significativo al grupo de cinacalcet con respecto al grupo de placebo. Por una parte, el análisis por intención de tratar, pero con ajuste de las variables iniciales; por otro lado, el análisis por protocolo, no por intención de tratar, donde se censura a los pacientes cuando reciben un trasplante renal, se les practica una paratiroidectomía o se les retira la medicación del estudio o seis meses después de estos sucesos. Como los autores reconocen, estos análisis están mucho más sujetos a sesgos y confusión que el análisis principal, no ajustado y por intención de tratar, que es el más coherente con el diseño del ensayo clínico. Los demás análisis resultan interesantes por generar hipótesis, pero no son confirmatorios, pues poseen el riesgo de sesgos de selección y de abandonos.

Este ensayo tiene varias fortalezas: ante todo, el análisis estadístico principal respeta el principio de tratamiento asignado (intención de tratar), escasas veces aplicado en los ensayos en población en diálisis (se tiende a censurar del estudio a los pacientes que reciben un trasplante renal); la clasificación de los sucesos clínicos se efectuó de modo independiente y con unos criterios prefijados; fue un ensayo doble ciego, si bien se puede objetar que algunos efectos adversos comunes (hipocalcemia, náuseas, vómitos) pudieran desvelar a los investigadores que sus pacientes recibían cinacalcet; y, a juzgar por la anchura de los intervalos de confianza, tuvo una potencia estadística suficiente para detectar el efecto buscado.

Una limitación del estudio es la inconsistencia de la variable combinada de resultado (no tiene la misma importancia una hospitalización por angina inestable que un diagnóstico de infarto agudo de miocardio, por ejemplo). Más relevante para la práctica es la tasa tan alta de sujetos donde se discontinuó su tratamiento, dos tercios en el caso del cinacalcet a lo largo del estudio, en parte por sus efectos adversos. Este fenómeno pudo reducir la diferencia entre los dos grupos y favorecer los resultados negativos encontrados, en el supuesto de que el cinacalcet tuviera un efecto protector cardiovascular. Sin embargo, también hay que señalar que esa tasa tan alta de retirada del cinacalcet, junto con los resultados negativos del estudio, hace poco verosímil la hipótesis de que su uso pueda tener un efecto beneficioso práctico en la mortalidad y en la morbilidad cardiovascular, como se proponía estudiar este ensayo.

■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

El tratamiento con cinacalcet no reduce el riesgo de mortalidad ni de morbilidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario

Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario. Cinacalcet. Mortalidad. Morbilidad 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 divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

BIBLIOGRAFÍA

- Supplementary appendix to The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.
- Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Druke TB, Floege J, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:898-905.