

¿Es etelcalcetida más eficaz que maxacalcitol para disminuir la propensión a calcificaciones vasculares en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario?

Shoji T, Nakatani S, Kabata D, Mori K, Shintani A, Yoshida H, et al. Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:599-612.

Análisis crítico: Pedro Barrera Baena^{1,3*}, Clara Sanz García^{1,3*}, Beatriz Martín Carro^{2,3}, Julia Martín Víruga^{2,3}, Manuel Naves Díaz^{2,3#}, Jorge B. Cannata Andía^{2,3,4#}

¹ Área de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

² Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

³ Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo

⁴ Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo

NefroPlus 2021;13(2):34-38

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Los niveles elevados de fósforo sérico aumentan el riesgo de calcificación vascular y de morbilidad. Su toxicidad es multifactorial, pero se explica en parte a través de las partículas de calciproteína, que son cristales de fosfato cálcico estabilizados por la fetuina-A. Las partículas de calciproteína primaria son transportadores fisiológicos de calcio y fósforo, pero, cuando se transforman en partículas de calciproteína secundaria de forma espontánea, tienen efectos proinflamatorios y citotóxicos. El tiempo que tardan las primeras en transformarse en las segundas se denomina T50 o *tiempo de estrés por calcificación* y, por tanto, cuanto menor sea su valor, mayor será el riesgo de calcificación vascular.

En este estudio se compara el valor de T50 en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en tratamiento con etelcalcetida, un calcimimético de segunda generación y con maxacalcitol, un activador del receptor de la vitamina D. Además, se estudian sus efectos sobre la fuerza muscular y parámetros relacionados con la demencia mediante la prueba DASC-21 (Dementia Assessment Sheet for Community-Based Integrated Care System).

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con grupo de intervención (etelcalcetida) y grupo control activo (maxacalcitol). Pacientes en programa de hemodiálisis en 23 centros de Osaka (Japón) con hiperparatiroidis-

mo secundario. Tiempo de seguimiento: 12 meses (diciembre 2018-diciembre 2019).

■ Asignación



Asignación aleatoria (1:1) mediante REDCap System, estratificada por combinación de las siguientes variables: sexo (hombre/mujer), edad (< 65 o ≥ 65 años) y niveles de fósforo sérico (< 6,0 o ≥ 6,0 mg/dl).

■ Enmascaramiento



Ensayo clínico abierto, con enmascaramiento de los analistas de resultados (punto final ciego).

■ Pacientes



Pacientes con hiperparatiroidismo secundario, entre 20 y 80 años, en programa de hemodiálisis en 23 centros de Osaka (Japón); 167 pacientes en el grupo de intervención y 159 pacientes en el grupo control activo.

■ Criterios de inclusión

Edad entre 20 y 80 años, ≥ 90 días en programa de hemodiálisis, modalidad de tres sesiones por semana, valor de la hormona paratiroidea (PTH) ≥ 241 pg/ml, valor del calcio corregido ≥ 8,4 mg/dl y no haber recibido tratamiento con calcimiméticos (etelcalcetida, cinacalcet, evocalcet) o activadores del receptor de la vitamina D en las 4 semanas previas.

■ Criterios de exclusión

Antecedentes de hiperparatiroidismo, fractura ósea, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, amputaciones

*Ambos autores han contribuido por igual como primeros firmantes.

#Ambos autores han contribuido por igual como firmantes sénior.

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

o revascularizaciones (coronarias o de miembros inferiores) en los 12 meses previos, antecedentes de insuficiencia cardíaca de grado III-IV NYHA, saturación O₂ < 90%, enfermedad grave con < 12 meses de expectativa de vida, alteración de pruebas de función hepática (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT] > 3 veces el límite superior de la normalidad), embarazo o lactancia, alergia a etelcalcetida o maxacalcitol, tratamiento con denosumab o bifosfonatos.

■ Intervención

425 pacientes cribados y 326 aleatorizados tras aplicar criterios de exclusión:

- Grupo de intervención (167 pacientes): etelcalcetida i.v. 5 mg 3 veces/semana tras cada sesión. Ajuste de dosis entre 2,5 y 15 mg en función de los niveles de calcio y PTH. Si el calcio corregido es < 7,5 mg/dl, suspensión y reintroducción cuando los niveles sean ≥ 8,4 mg/dl.
- Grupo control activo (159 pacientes): maxacalcitol i.v. 5 µg 3 veces/semana en pacientes con valores de PTH < 500 pg/ml o 10 µg 3 veces/semana con valores de PTH ≥ 500 pg/ml. Si el calcio corregido es > 11,5 mg/dl, suspensión y reintroducción cuando los niveles sean < 11,0 mg/dl.

■ Variables del estudio

Variable principal

Modificaciones en el valor de T50 a los 12 meses de seguimiento.

Variable secundaria

Modificaciones en la fuerza de agarre de los pacientes (midiendo la fuerza del brazo) a los 12 meses.

Variable terciaria

Cambios en funciones cognitivas y habilidades diarias a los 12 meses de seguimiento.

■ Otras variables analizadas

Modificaciones precoces del T50 a los 3-6 meses, proporción de pacientes con niveles objetivo de calcio, fósforo y PTH a los 3, 6 y 12 meses, reducciones de PTH ≥ 30% a los 3, 6 o 12 meses, niveles del producto del

calcio por el fósforo (Ca_xP) a los 3, 6 y 12 meses, niveles de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y fetuína-A a los 3, 6 y 12 meses, hipo e hipercalcemias con cese de tratamiento, síntomas asociados con el fármaco, eventos adversos y fallecimientos.

■ Tamaño muestral



Según evaluaciones previas, fue estimado en un total de 400 participantes: 200 participantes por grupo; suponiendo una tasa de abandono del 10%, para alcanzar el 80% de poder estadístico con un error bilateral del 5%, se estima en un total de 178 pacientes por grupo.

■ Estadística

Se realizaron tres análisis estadísticos:

Análisis principal

Análisis por intención de tratar a todos los pacientes, salvo pérdida de datos.

Análisis por protocolo

Pacientes del análisis principal, excluyendo a aquellos que infringieron el protocolo (criterios de inclusión/exclusión), el uso concomitante de fármacos o el uso o dosificación del fármaco en estudio.

Análisis de seguridad

Se excluye a aquellos pacientes que nunca recibieron ninguno de los fármacos en estudio.

Las variables continuas fueron definidas por medianas y rangos intercuartílicos; las variables cualitativas, en números y porcentajes.

Se utilizó la regresión lineal multivariable para variables continuas y la regresión logística multivariable para las variables cualitativas, ambos análisis ajustados por edad, sexo y niveles de fósforo, con un nivel de significación bilateral del 5%.

Se utilizó el programa estadístico R versión 4.0.2.

■ Promoción y conflicto de intereses

Patrocinado por Ono Pharmaceutical (para T. Shoji). Los patrocinadores declaran que no intervinieron en el diseño, recopilación de datos, realización, análisis, interpretación, revisión, aprobación ni decisión de enviar el artículo para su publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se seleccionó a 425 pacientes; tras aplicar criterios de exclusión, se distribuyó aleatoriamente a 326 pacientes: 167 al grupo de intervención y 159 al grupo control activo. Tras exclusiones posteriores por no haber recibido el fármaco, incumplimientos del protocolo o falta de localización durante la intervención, el número de pacientes en cada análisis fue: 324 en el análisis de seguridad, 321 en el análisis principal y 319 en el análisis por protocolo.

Características basales de la muestra

No hubo diferencias en las variables principales (sexo, edad, DM y tiempo en hemodiálisis). Se observaron diferencias basales en otras variables: en el grupo asignado a etelcalcetida se observó menor prevalencia de fracturas óseas, menos episodios de revascu-

larización coronaria, mayor prevalencia de fibrilación auricular, valores más bajos de FGF-23 y mayor proporción de pacientes en tratamiento con oxihidróxido sucroférico y sevelámero.

Resultados de laboratorio

Hubo un descenso de niveles de la PTH en ambos grupos; los niveles de calcio y el producto CaxP disminuyeron con etelcalcetida y aumentaron con maxacalcitol; los niveles de fósforo se mantuvieron estables con maxacalcitol y disminuyeron ligeramente con etelcalcetida. Se informó de disminución de FGF-23 con etelcalcetida y aumento en el grupo control, mientras que los niveles de fetuina-A se mantuvieron estables.

Utilización de otros fármacos

En el grupo de etelcalcetida fue necesario utilizar alfacalcidol oral en el 31% de los pacientes por hipocalcemia, aumentó el uso de carbonato cálcico y disminuyó el de carbonato de lantano. En el grupo de maxacalcitol, el uso de carbonato cálcico disminuyó y el de carbonato de lantano y oxihidróxido sucroférico aumentó. El calcio en el baño de diálisis no se modificó en ninguno de los grupos.

Objetivos primario, secundario y terciario

El T50 se prolongó 20 minutos con etelcalcetida frente a maxacalcitol (diferencia estadísticamente significativa). En el análisis *a posteriori* encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de etelcalcetida alargando el T50 en los meses 3, 6 y 12 desde el inicio del estudio. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la fuerza de agarre de los pacientes ni en el DASC-21.

Otras variables

Hubo diferencias estadísticamente significativas a la hora de alcanzar niveles de rango de PTH, calcio y fósforo, y de reducir $\geq 30\%$ los niveles de PTH a los 3 meses a favor de etelcalcetida; no obstante, esta diferencia se perdió a los 6 y 12 meses de seguimiento. El producto CaxP y los niveles de FGF-23 fueron menores en el grupo de etelcalcetida, y en este caso se mantuvo una diferencia estadísticamente significativa durante todo el estudio.

Eventos adversos

El porcentaje de eventos adversos relevantes fue del 19,4% en el grupo de etelcalcetida frente al 27,7% en el grupo de maxacalcitol, y las diferencias más relevantes se encuentran en el número de hospitalizaciones, 38 (18%) frente a 65 (25%), y en el de infecciones, 3 (2%) frente a 20 (9%), respectivamente.

En cuanto a los síntomas subjetivos, el prurito fue el más común en ambos grupos, las náuseas y vómitos fueron más frecuentes con maxacalcitol (el 11 frente al 5% y el 8 frente al 5%, respectivamente), y la diarrea fue más frecuente con etelcalcetida (el 10 frente al 4%). La interrupción temporal de etelcalcetida, siempre por hipocalcemia, se produjo en el 18,2% de casos, y de maxacalcitol, por hipercalcemia, en el 6,3% de pacientes. No hubo diferencias relevantes en el número de fallecimientos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El aumento del T50 con etelcalcetida podría ser debido a la disminución de los niveles de calcio y fósforo, respecto al grupo de maxacalcitol, con el consiguiente beneficio en morbimortalidad, aunque sin diferencias en la fuerza muscular ni en parámetros cognitivos. A pesar de que las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) no priorizan un grupo farmacológico frente a otro, según este estudio, la utilización de etelcalcetida podría disminuir la propensión a calcificación vascular frente a maxacalcitol.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El hiperparatiroidismo secundario asociado a la enfermedad renal crónica repercute en un importante aumento de morbimortalidad cardiovascular, especialmente entre pacientes en régimen de hemodiálisis¹. Se trata de un factor de riesgo modificable frente al cual se cuenta con diversas alternativas terapéuticas, fundamentalmente activadores del receptor de vitamina D (VDRA) y agonistas del receptor de calcio (calcimiméticos). Las últimas guías KDIGO sobre trastornos del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica (CKD-MBD) no señalan ninguna de las anteriores como preferente. Hasta la fecha no se habían publicado ensayos clínicos diseñados específicamente para comparar estos dos fármacos².

El estudio VICTORY ha mostrado que el calcimimético etelcalcetida es más eficaz que el VDR maxacalcitol en la reducción del T50, lo que confirma la hipótesis inicial del estudio. El T50 es un índice de propensión de calcificación *in vitro* que podría ser considerado un marcador subrogado de calcificación vascular.

El estudio VICTORY no ha logrado demostrar que el VDRA maxacalcitol sea superior al calcimimético en mejorar la fuerza muscular (evaluada mediante fuerza de agarre de las manos) o a nivel cognitivo (evaluado mediante el índice validado denominado DASC-21), por lo que no se ha confirmado la hipótesis inicial del estudio.

La principal limitación del estudio, señalada por los autores, radica en el hecho de que la superioridad de etelcalcetida sobre maxacalcitol sobre la mejoría del T50 es un resultado *in vitro* y no puede ser directamente extrapolado a lo que podría ocurrir a nivel clínico. Si bien T50 podría considerarse un marcador subrogado de calcificación y la diferencia observada entre grupos muestra significación estadística, ninguna de las anteriores demuestra que esto pueda repercutir necesariamente en la consecución de mejores resultados clínicos. Es importante remarcar que el diseño del estudio incluye un seguimiento de 12 meses con registro de efectos adversos en ambos grupos, incluyendo hospitalización y mortalidad, pero no se realiza un análisis comparativo de los resultados clínicos entre ambos tratamientos. Los autores comentan que el periodo de seguimiento podría ser insuficiente y remarcan la necesidad de nuevos estudios.

Este aspecto es muy importante dada la heterogeneidad de los objetivos planteados en el ensayo. Para observar resultados *ex vivo* e *in vitro* del T50, el tiempo de seguimiento pudo ser suficiente, pero el mismo tiempo no parece el adecuado para la valoración de un resultado biológico multifactorial complejo como la medición de la fuerza muscular. A criterio de los revisores, se echa en falta una explicación razonable de los motivos de la no inclusión de una evaluación de resultados clínicos, *a priori* plausible con los datos de que se disponía, hecho que para los revisores representa un aspecto importante de la debilidad del estudio. En el diseño del estudio, el tiempo del ensayo permite afirmar lo obtenido con el T50, pero es probablemente insuficiente para extraer conclusiones sobre los otros dos aspectos comparados relacionados con fuerza muscular y demencia.

A nivel metodológico, se trata de un ensayo clínico aleatorizado (1:1), de punto final ciego, con un tamaño muestral calculado que fue superior al que luego fue alcanzado y evaluado (400 frente a 321 pacientes) con un seguimiento completo de 12 meses de duración, lo que con las limitaciones mencionadas le confiere una razonable validez interna en alguno de los aspectos, pero no en todos los analizados. Respecto a la validez externa, los autores señalan como potencial limitación la dudosa generalización de estos resultados, obtenidos con población japonesa, a la población global. A esto habría que añadir la dudosa extrapolación de todos los resultados por la heterogeneidad mencionada.

En resumen, existen limitaciones, pero el estudio ofrece una novedosa evidencia de que el tratamiento con etelcalcetida reduce considerablemente la propensión a calcificación en comparación con maxacalcitol. Aunque es probable que estos resultados puedan ser extrapolables a otros calcimiméticos y VDRA, solo deben imputarse a los dos fármacos comparados en el estudio. Los revisores consideran que los resultados sobre fuerza muscular y demencia tienen un valor cuestionable dado que el tiempo de seguimiento podría no ser el adecuado. Es evidente que se necesitan nuevos estudios que puedan confirmar y valorar si se pueden generalizar estos resultados a otros compuestos similares y a otras poblaciones con enfermedad renal crónica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Son coincidentes en gran parte con las de los autores, pero con dos limitaciones importantes: la extrapolación al terreno clínico de los resultados de los estudios *ex vivo* e *in vitro* aportados requiere una comprobación más detallada y específica sobre su posible utilidad en pacientes, y el ensayo tuvo una duración de 12 meses, con lo que ese tiempo pudo ser suficiente para obtener resultados en el T50, pero es muy probable que no sea el adecuado para valorar efectos biológicos relevantes en fuerza muscular y demencia.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Calcificación vascular

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Calcificación vascular. Hiperparatiroidismo secundario. Hemodiálisis. Etelcalcetida. Maxacalcitol

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por Retic REDinREN de ISCIII (RD16/0009/0017) y Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud RICORS2040 (Kidney Disease) (RD21/0005/0019); Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2018-2022 del Principado de Asturias (IDI/2018/000152 e IDI/2021/000080). Julia Martín Vírgala está financiada por un contrato predoctoral FPU y Beatriz Martín Carro está financiada por un contrato predoctoral Severo Ochoa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-18.
2. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92:26-36.