

El tratamiento con paricalcitol ¿reduce la hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3-4?

Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674-84.

Análisis crítico: Yolanda Hernández-Hernández, Vicente Barrio-Lucia

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11600

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado desde julio de 2008 hasta septiembre de 2010 con seguimiento de 48 semanas. Evaluación de los pacientes basal y en semanas 24 y 48. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT00497146.

■ Asignación

- Aleatorizado en proporción 1:1 y estratificado en función del país, raza y tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Método de aleatorización no especificado.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 60 centros de 11 países.

■ Pacientes

- **Criterios de inclusión:** ecocardiograma con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) leve-moderada (grosor septal en mujeres: 1,1-1,7 cm; hombres: 1,2-1,8 cm) sin hipertrofia asimétrica o valvulopatía. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 50% y filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD4 de 15-60 ml/min/1,73 m², sin modificación de dosis de inhibidores del SRAA en mes previo al cribado. Hormona paratiroidea (PTH) intacta (Inmulite® 2000, Siemens) de 50-300 pg/ml; Ca: 8-10 mg/dl; P ≤ 5,2 mg/dl, y albumina sérica ≥ 30 g/l.

Criterios de exclusión: Recibir tratamiento con algún tipo de vitamina D activa. Diálisis o fallecimiento esperado en un año. Enfermedad coronaria, cerebrovascular o fracaso renal agudo en los últimos 3 meses. Tensión arterial (TA) sistólica > 180 o TA diastólica > 110 mmHg.

■ Intervenciones

De los 811 pacientes cribados, 227 aleatorizados de la siguiente manera:

- Grupo de tratamiento (GT) (n = 115): paricalcitol oral 2 µg/día.
- Grupo placebo (GP) (n = 112): 1 comprimido oral al día.

Si Ca > 11 mg/dl se reducía la dosis a 1 µg/día con similar reducción en placebo

■ Variables de resultado

Variable principal: cambio del índice de masa ventricular izquierda (IMVI) a lo largo de 48 semanas medida por resonancia magnética cardíaca.

Variables secundarias: función diastólica mediante ecocardiograma transtorácico (velocidad diastólica precoz mitral [E'], tiempo de relajación isovolumétrico, relación de velocidades de llenado mitral precoz [E/E'] y tiempo de deceleración de onda E), eventos cardiovasculares que implicaran hospitalización o fallecimiento, cambios en biomarcadores cardíacos (péptido natriurético cerebral [PNB], troponina T).

■ Tamaño muestral



Estimado en 220 participantes (110 por grupo) para encontrar una diferencia entre ambos grupos en IMVI de 2,7 g/m^{2.7} (diferencia de masa ventricular izquierda absoluta: 10 g) con una potencia estadística mayor del 85% y error tipo 1 bilateral del 5%. Se utilizó un diseño adaptativo que permitía reestimar el tamaño muestral tras la recogida del 50% de los datos, aunque no varió la estimación inicial.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar (ITT), en población definida como todo paciente aleatorizado que recibe al menos una dosis de tratamiento o sobre el que se realizan 2 mediciones de la variable principal. Se analizó un subgrupo con mayor HVI, definida por los 3 cuartiles superiores de la medida basal y estratificado

por sexo (subgrupo HVI). Se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.2. Se usaron métodos de máxima verosimilitud con el modelo mixto de medidas repetidas para analizar la variables principal y secundarias. En la variable principal se utilizaron como covariables IMVI basal, sexo, uso de inhibidores del SRAA y nacionalidad. Se utilizaron varios métodos de imputación múltiple para los datos perdidos o pérdidas de seguimiento. La p global representa el nivel de significación del efecto del tratamiento en las semanas 24 y 48 de seguimiento. Para los análisis de seguridad se utilizó el test exacto de Fisher. Las hospitalizaciones se analizaron por

frecuencia mediante el test de Fisher y por tasa de eventos mediante la regresión de Poisson.

■ Promoción

Estudio diseñado y financiado por Laboratorios Abbott, que dispusieron de 2 miembros sin derecho a voto en el comité directivo. Proporcionó la medicación, recolectó los datos y revisó el artículo, pero la decisión final sobre la publicación fue del investigador principal y de los miembros académicos del comité directivo. Varios autores de la publicación reconocen ser consultores de Abbott y haber recibido apoyo económico.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos con edad media de 65 años, predominio de varones (70%); 74% de raza blanca; 96% con hipertensión arterial; 54% fumadores o exfumadores; índice de masa corporal (SD): 30,2 kg/m² (6,5); diabéticos: 53%; nefropatía diabética: 36,5%; retinopatía diabética: 19%; enfermedad arterial periférica: 12,8%; tratamiento con inhibidores del SRAA: 78%; diuréticos: 37%; TA sistólica: 135 mmHg (17); TA diastólica: 75,5 mmHg (11).

Valores de laboratorio

Albúmina: 4,4 g/dl (4,2-4,6); Ca: 9,6 mg/dl (9,2-9,9); P: 3,6 mg/dl (3,1-4,2); fosfatasa alcalina: 24 ui/l (18-34); PTH intacta: 103 pg/ml (66-174); creatinina: 2 mg/dl (1,6-2,7); PNB: 76 pg/ml (3-177); PCR: 0,155 (0,08-0,44); interleuquina 6 \geq 5 pg/ml 18%; troponina T \geq 0,01 μ g/dl 26,6%.

El GP presentaba cifras menores de FGe, 36 ml/min/1,73 m² (26-42), frente al GT, cuyo FGe era de 31 ml/min/1,73 m² (24-43), y mayores de albúmina/creatinina urinaria: GP 118,5 mg/g (27,6-750,2), GT 222,8 mg/g (42,7-855,1).

Pruebas de imagen

Similares en ambos grupos, IMVI mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (SD): 23,6 g/m² (7,8), índice de volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (VI): 11,5 ml/m², índice de volumen diastólico final del VI: 31,3 ml/m² (11), FEVI: 64,4% (8,9), y en ecocardiografía: velocidad diastólica precoz mitral: 8,3 cm/s (2,3), relación de velocidades de llenado mitral precoz E/E': 10,3 (4), tiempo de deceleración transmitral de onda e: 0,224 segundos (0,033) y tiempo de relajación isovolumétrico 107 segundos \times 10³ (17,1).

Variable principal

A las 48 semanas no se encontraron diferencias en el IMVI entre ambos grupos (tabla1).

Tabla 1. Análisis de medidas repetidas por resonancia magnética nuclear a las 24 y 48 semanas

Medidas	24 semanas			48 semanas			p global
	Paricalcitol (n = 104)	Placebo (n = 98)	p	Paricalcitol (n = 88)	Placebo (n = 91)	p	
IMVI, g/m ²	0,27 (-0,15 a 0,68)	-0,15 (-0,57 a 0,27)	0,05	0,34 (-0,14 a 0,83)	-0,07 (-0,55 a 0,42)	0,15	0,06
Índice volumen sistólico VI final, ml/m ²	0,04 (-0,67 a 0,76)	0,002 (-0,72 a 0,72)	0,91	0,58 (-0,25 a 1,41)	0,57 (-0,24 a 1,39)	0,98	0,94
Índice volumen diastólico VI final, ml/m ²	0,18 (-0,66 a 1,01)	0,31 (-1,16 a 0,53)	0,26	0,30 (-0,64 a 1,25)	-0,36 (-0,13 a 0,58)	0,21	0,19
FEVI, %	0,64 (-0,70 a 1,98)	0,28 (-1,27 a 1,64)	0,61	0,62 (-0,90 a 2,14)	-0,54 (-2,06 a 0,98)	0,18	0,27
Distensibilidad aórtica, 10 ⁻⁴ cm ² /mmHg	-6,35 (-16,8 a 4,19)	-1,64 (-12,61 a 9,33)	0,44	-7,24 (-17,12 a 2,65)	-5,79 (-15,58 a 4)	0,78	0,51

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

- No hubo diferencias en la masa ventricular izquierda: GT 1,29 g (intervalo de confianza [IC] al 95%: -0,72 a 3,29), frente a GP -0,20 g (IC al 95%: -2,19 a 1,80), $p = 0,12$.
- El índice de volumen diastólico final VI y fracción de eyección medida por RMN tendía a incrementarse en GT y disminuir en GP, pero no alcanzó el nivel de significación estadística.
- En el subgrupo HVI, en el GT, el IMVI aumentó ligeramente: GT 0,46 g/m² (IC al 95%: -0,15 a 1,08) frente a GP -0,23 g/m² (IC al 95%: -0,87 a 0,41), $p = 0,05$.

VARIABLES SECUNDARIAS

1. Función diastólica

No se encontraron cambios ecocardiográficos en la función diastólica (tabla 2).

Tabla 2. Función diastólica

Medidas	24 semanas			48 semanas			p global
	Paricalcitol (n = 104)	Placebo (n = 98)	p	Paricalcitol (n = 88)	Placebo (n = 91)	p	
Velocidad diastólica precoz mitral, cm/s	-0,34 (-0,89 a 0,22)	-0,10 (-0,69 a 0,49)	0,44	-0,01 (-0,63 a 0,60)	-0,30 (-0,93 a 0,34)	0,43	0,93
Relación de velocidades de llenado mitral precoz E/E'	-0,30 (-1,21 a 0,60)	-0,38 (-1,35 a 0,58)	0,87	0,16 (-0,98 a 1,31)	-0,33 (-1,52 a 0,85)	0,47	0,58
Tiempo de deceleración transmitral de onda e	0,0006 (-0,003 a 0,01)	0,0001 (-0,009 a 0,009)	0,22	0,008 (-0,0004 a 0,02)	-0,001 (-0,01 a 0,01)	0,06	0,06
Tiempo de relajación isovolumétrico	0,04 (-3,92 a 4)	-2,16 (-6,17 a 1,84)	0,30	0,45 (-3,77 a 4,68)	-1,56 (-5,91 a 2,80)	0,41	0,29

2. Hospitalizaciones

Los pacientes tratados con paricalcitol tuvieron menos hospitalizaciones relacionados con eventos cardiovasculares (GP: n = 8, GT: n = 1), $p = 0,034$. No hubo diferencias en las hospitalizaciones por cualquier causa o eventos no cardiovasculares.

Los eventos ocurrieron a mitad del estudio, en el día 163 (RI: 104-241), todos ocurrieron en el subgrupo HVI. El evento cardiovascular más frecuente fue la insuficiencia cardíaca (paricalcitol n = 0, placebo n = 5).

3. Biomarcadores cardíacos

PNB: ascendió en ambos grupos; el cambio con respecto al basal fue GT 21% frente a 41% GP, $p = 0,14$. En subgrupo HVI, GT 16% frente a 50% GP, $p = 0,04$. Ajustando por FGe, GT 23% frente a GP 46%, $p = 0,11$. Subgrupo HVI, GT 19% frente a GP 64%, $p = 0,02$.

Troponina T: ascenso de troponina T > 0,01 ng/ml en GT 25,3% basal a 39,2%, y GP 26,2% basal a 27,3%, $p = 0,01$. La diferencia entre los grupos se redujo al ajustarlo por FGe ($p = 0,01$); los resultados fueron similares en el subgrupo HVI.

VARIABLES EXPLORATORIAS

Las medidas basales de IMVI realizadas por ecocardiografía y RMN fueron similares.

No se observaron diferencias en el cambio de IMVI en ITT y subgrupo HVI realizado mediante ecocardiograma.

Descenso del volumen atrial izquierdo, -1,30 ml/m² en GT frente a -0,26 ml/m² en GP, $p = 0,001$. Este marcador se asocia a una reducción en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Efectos adversos

Un número similar de pacientes llegaron a la semana 48, GT 76,5% frente a GP 81,3%, $p = 0,42$.

En el GT:

1. Se describe mayor número de efectos adversos asociados al tratamiento: 20,9% frente GP 5,4%, $p < 0,001$. El más frecuente fue la hipercalcemia (GT 26,6% frente a 0,9% GP, $p < 0,001$).

2. Hubo más abandonos por efectos adversos (9,6% frente a 4,5%, $p = 0,19$) y la causa más frecuente fue la hipercalcemia.
3. Hubo igual porcentaje de respuestas adversas graves.
4. Se observó un descenso del FGe más acusado $-4,1 (0,9)$ ml/min/1,73 m² frente a $-0,1 (0,7)$ ml/min/1,73 m² GP, $p < 0,001$.
5. Iniciaron diálisis más pacientes (6 frente a 1, $p = 0,12$), FGe basal medio: 23 (4) ml/min/1,73 m², aunque no se atribuyó al tratamiento.
6. No hubo fallecimientos durante el estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con paricalcitol durante 48 semanas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 3-4 e HVI leve-moderada no disminuye el IMVI en RMN ni mejora la disfunción diastólica valorada mediante ecocardiograma. Se redujo el número de hospitalizaciones por eventos cardiovasculares y hubo un ascenso más atenuado de PNB, aunque una mayor incidencia de hipercalcemia.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La insuficiencia renal crónica se asocia con hipertrofia ventricular izquierda y aumento de mortalidad cardiovascular. La vitamina D tiene efectos pleiotrópicos y su déficit se asocia de manera independiente al aumento de la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En estudios experimentales en animales, se ha relacionado la activación del SRAA, la función cardíaca y MVI con los niveles de vitamina D¹. Estudios con ratas con dieta rica en sal demostraron que el tratamiento con paricalcitol reducía la HVI y la disfunción ventricular². Estudios retrospectivos en humanos lo confirmaron.

El estudio PRIMO no ha logrado demostrar que el paricalcitol disminuya la HVI ni mejore la disfunción diastólica en los pacientes con ERC en estadios 3-4 e HVI leve-moderada. Sí ha demostrado, en cambio, efectos positivos en la atenuación de los niveles de BNP (relacionados con la mortalidad cardiovascular), volumen de la aurícula izquierda (asociado con una reducción en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca) y un menor número de ingresos por eventos cardiovasculares. También ofrece datos interesantes sobre el control del metabolismo mineral-óseo por la reducción de PTH y fosfatasa alcalina.

Cabe destacar que la población de estudio estaba bien controlada (el 96% tomaban hipotensores y tenían buen control), el grado de HVI fue leve-moderado, por lo que los cambios significativos son más difíciles de conseguir y el tiempo de observación de 48 semanas pudiera ser corto para alcanzar un efecto positivo.

Desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con tamaño muestral adecuado en un grupo de población homogéneo, lo que confiere tanto validez interna como externa.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Hipertrofia ventricular izquierda.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Hipertrofia ventricular izquierda. Vitamina D. Insuficiencia renal crónica. Ecocardiografía. RMN cardíaca.

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).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel TV, Singh AK. Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology* 2009;29:113-21.
2. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16810-5.