

MODULADORES ALOSTERICOS DEL RECEPTOR SENSIBLE AL CALCIO EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO

JUAN J. DíEZ

INTRODUCCION

El mantenimiento de un control estricto de la concentración de calcio en el plasma y los líquidos extracelulares es de una importancia fisiológica fundamental. Esta afirmación resulta aun más evidente si se tiene en cuenta el enorme número de procesos fisiológicos en los que está implicado el calcio, tales como secreciones internas y externas, actividad neuronal y contracción muscular, entre otros. La participación de este catión en tan variadas funciones hace que pueda ser considerado como un tipo de hormona con múltiples acciones y cuyos efectos están mediados por la interacción con un receptor que hoy conocemos como el receptor sensible al calcio (CaSR).

El CaSR es un receptor perteneciente a la familia de los receptores acoplados a la proteína G. Estos receptores traducen una amplia variedad de señales extracelulares y se caracterizan por una estructura química similar. Todos ellos están formados por una porción extracelular de gran tamaño, siete segmentos que atraviesan la membrana celular y otro segmento que se sitúa en el interior del citoplasma. El ligando puede ser un péptido, un neurotransmisor endógeno no peptídico, una hormona o un fármaco exógeno. El receptor de la membrana interactúa con una proteína G que sirve de vínculo y de transmisión de señales entre el receptor y el efector. La energía derivada de la hidrólisis del GTP permite a la proteína G interactuar con la molécula efectora, de lo que resulta un cambio en la bioquímica intracelular que se traduce en un efecto fisiológico.

Los receptores acoplados a la proteína G son muy comunes en la fisiología animal y a través de ellos actúan múltiples hormonas, como la tirotrópina, las gonadotropinas la hormona paratiroidea (PTH) o la calcitonina, y agentes farmacológicos. Se conocen diversas familias de estos receptores. En concreto, el CaSR pertenece a la familia 3 de receptores acoplados a la proteína G.

RECEPTOR SENSIBLE A CALCIO

El CaSR es un elemento de importancia primordial en la regulación de la concentración de calcio en los líquidos extracelulares. Sólo muy recientemente, en 1993, el CaSR pudo ser clonado y caracterizado a partir de glándulas paratiroideas bovinas por Brown y colaboradores (1). Este receptor, denominado por sus descubridores BoP-CaR1, está formado por tres segmentos principales (figura 1): un segmento extracelular N-terminal, de 613 aminoácidos, un dominio central constituido por 7 segmentos que atraviesan la membrana plasmática, con 250 aminoácidos, y un segmento C-terminal localizado en el citoplasma y formado por 222 aminoácidos (1). El dominio extracelular presenta un predominio de cargas negativas, por lo que es el encargado de unirse al calcio y otras moléculas con carga positiva

La activación del CaSR se traduce en dos mecanismos de transducción de señales. Uno es la activación de la fosfolipasa C, que se sigue de la generación de segundos mensajeros como el diacilglicerol y el inositol-trifosfato, la otra es la inhibición de la adenil-ciclasa, con la consiguiente reducción de la concentración intracelular de AMP cíclico. El sensor puede activar también la vía de la proteína-kinasa activada por mitógeno, lo que sugiere una capacidad para influir en la función nuclear (2).

El sensor del calcio se expresa en un amplio número de tejidos que incluyen tanto las células paratiroideas como las células C del tiroides, lo que indica claramente su participación en el control de la síntesis de PTH y de calcitonina, dos hormonas que regulan los niveles de calcio en los líquidos extracelulares (2,3). El CaSR se expresa también en otros tejidos y células como el riñón, osteoblastos, células hematopoyéticas de la médula ósea, células de la mucosa gastrointestinal, hígado, hipófisis, piel, cerebro, pulmón y páncreas (4). Esta amplia distribución sugiere que el calcio, actuando como una hormona, ejerce acciones directas en la función de muchos tipos celulares (3).

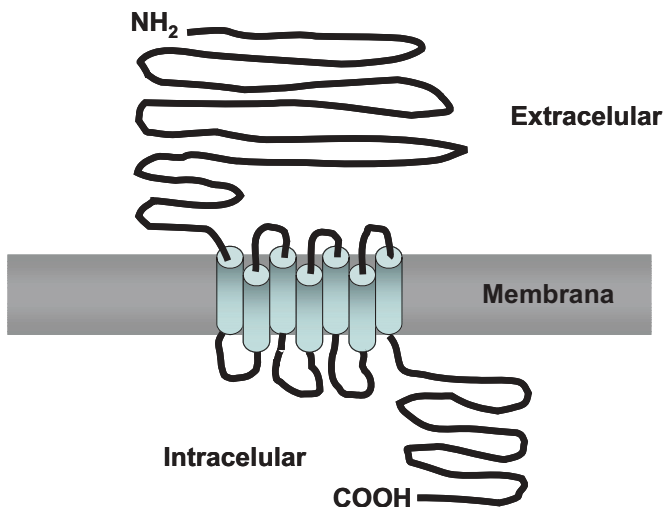


FIGURA 1. Representación esquemática del receptor sensible al calcio. El receptor está compuesto por una porción extracelular (NH_2 -terminal), siete segmentos que atraviesan la membrana plasmática y una porción intracitoplásmica ($COOH$ -terminal).

El reciente descubrimiento del CaSR ha permitido clarificar muchos de los aspectos de la fisiología paratiroidea y renal (5). En las glándulas paratiroideas el CaSR permite a la célula detectar la concentración de calcio extracelular y traducir la señal al interior celular para regular la síntesis y liberación de PTH. En la nefrona la expresión del CaSR se detecta en la superficie apical de las células de los tubúlos colectores, en donde el calcio inhibe la acción de la hormona antidiurética. Esta es la razón por la que la hipercalcemia reduce la concentración urinaria y da lugar a poliuria isotónica. La expresión más intensa del CaSR se encuentra en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, especialmente en la porción cortical, donde el CaSR se localiza en la cara basolateral de las células. Esta localización explica el conocido efecto de la hipercalcemia en la inhibición de la reabsorción de calcio, magnesio, y sodio en la rama ascendente del asa de Henle (6).

Se han identificado diversas mutaciones del CaSR que nos han ayudado a comprender diversos aspectos de su fisiología. De este modo conocemos ahora que los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar pueden presentar distintas mutaciones que abarcan desde una inactivación total hasta un moderado descenso de la afinidad del receptor por el calcio. La consecuencia clínica de estas mutaciones es una sensibilidad anormal de las glándulas paratiroides al calcio extracelular con un cambio en el punto de estabilidad del sistema calcio-PTH. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar se caracteriza por hipercalcemia persistente, eliminación inapropiadamente baja de calcio en orina y concentraciones normales o ligeramente elevadas de PTH. El hiperparatiroidismo severo neonatal, también causado por mutaciones inactivantes del CaSR, presenta un fenotipo más agresivo con hipercalcemia severa y alteraciones esqueléticas (7).

Las mutaciones activantes del CaSR, por el contrario, provocan un aumento de la sensibilidad de este sensor al calcio extracelular. La consecuencia clínica es la hipercalcemia hipercalcúrica familiar (8).

MODULADORES ALOSTERICOS DEL RECEPTOR SENSIBLE A CALCIO

Los moduladores alostéricos del CaSR o calcimiméticos son un nuevo grupo de agentes farmacológicos que potencian los efectos del calcio extracelular sobre el receptor sensible al calcio y dan lugar, como consecuencia de esta acción, a una disminución de la secreción de PTH (figura 2). La secreción de PTH se encuentra finamente regulada por el nivel de calcio iónico en el plasma y el CaSR se sitúa en la membrana plasmática de las células principales de las glándulas paratiroides actuando como un sensor de la concentración extracelular de calcio. Existen dos tipos de agentes calcimiméticos. Los calcimiméticos tipo I son policationes inorgánicas u orgánicas que actúan como agonistas verdaderos del CaSR mediante unión al dominio extracelular del receptor e inducción de su activación sin requerir para ello la presencia de calcio (1,9). Por el contrario, los calcimiméticos tipo II son compuestos fenilalquilamínicos que actúan como moduladores alostéricos positivos del CaSR, en lugar de actuar como verdaderos agonistas (10). Estos compuestos se ligan a la región transmembranosa del receptor e inducen cambios conformacionales que incrementan la sensibilidad del receptor al calcio extracelular o a otros calcimiméticos tipo I (11,12).

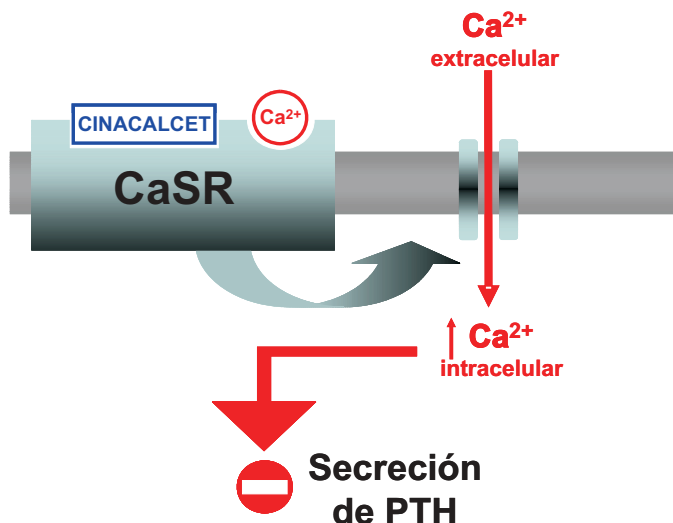


FIGURA 2. Mecanismo de acción del cinacalcet en las células principales de la glándula paratiroidea. La unión del cinacalcet a su receptor provoca cambios conformacionales en la molécula del receptor sensible a calcio (CaSR), un receptor acoplado a la proteína G. Como consecuencia de esta interacción el receptor se vuelve más sensible al calcio extracelular y se desencadena una serie de mecanismos intracelulares que finalizan en un incremento de la concentración intracelular de calcio y una inhibición de la secreción de hormona paratiroidea (PTH).

El primer calcimimético tipo II desarrollado con la finalidad de reducir la concentración de PTH en el hiperparatiroidismo fue el R-568. El desarrollo clínico de este compuesto se abandonó debido a su limitada biodisponibilidad, aunque continúa siendo una herramienta útil en la investigación preclínica (4). El clorhidrato de cinacalcet, cuya estructura química corresponde a la (R)-(-)- α -metil-N-[3-[3-trifluorometilfenil]propil]-1-naftalenemetanamina, es el primer agente calcimimético aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica y para el tratamiento de la hipercalcemia asociada el carcinoma paratiroideo (figura 3).

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

El clorhidrato de cinacalcet se absorbe rápidamente por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un tiempo aproximado de 2 a 6 horas. A los 7 días de comenzado el tratamientos se alcanza el estado estacionario de las concentraciones plasmáticas (13). En pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento mediante hemodiálisis periódica se observó que la absorción de cinacalcet era dosis dependiente en el intervalo de dosis de 25 a 200 mg/día. Después de 7 días de tratamiento con estas dosis se alcanzaban unas concentraciones plasmáticas de 7.2 a 78.3 ng/ml (14) (tabla 1).

El volumen de distribución es superior a 1000 litros, lo que indica una distribución muy extensa. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 93-97% y la razón de concentración sangre:plasma para una concentración sanguínea de 10

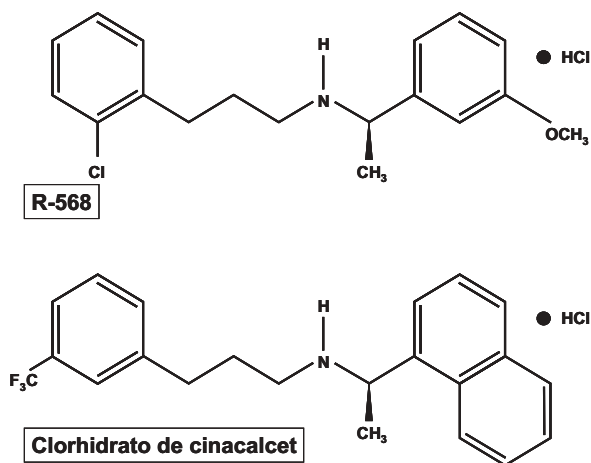


FIGURA 3. Estructura química de los moduladores alostéricos del CaSR: R-568 y cinacalcet. Ambos son compuestos fenilalquilamínicos que actúan como moduladores alostéricos positivos del CaSR.

ng/ml es de 0.80. La exposición sistémica al cinacalcet se incrementa en situación postprandial en comparación con el ayuno. En efecto, la concentración máxima y el área bajo la curva de la concentración de cinacalcet se incrementan un 82% y un 68% cuando el fármaco se administra con una comida con alto contenido en grasas (13).

El metabolismo del cinacalcet es fundamentalmente hepático y se lleva a cabo a través de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), concretamente las isoenzimas CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. El resultado es la producción de varios metabolitos pobremente activos y desprovistos de actividad. La principal vía de eliminación de estos metabolitos es la renal y, en menor cuantía, la vía fecal. La vida media de eliminación

TABLA 1. Propiedades farmacocinéticas del cinacalcet

Constante de tasa de absorción	1.48 ± 0.26 h ⁻¹
Tiempo hasta la concentración máxima	2-6 horas
Concentraciones plasmáticas medias (dosis 25-200 mg/día, durante 7 días)	7.2-78.3 ng/ml
Volumen de distribución	
Central	2630 ± 255 litros
Periférico	8700 ± 1630 litros
Unión a proteínas plasmáticas	93-97%
Vida media	30-40 horas
Metabolismo	CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2
Metabolitos inactivos	Derivados N-dealquilados y β-oxidados
Eliminación	
Renal	85%
Fecal	15%
Aclaramiento	
Intercompartimental	150 ± 23 litros/h
Oral	320 ± 69 litros/h

terminal es de unas 30-40 horas. Tras 7 días de tratamiento con cinacalcet a dosis de 25-200 mg/día, el aclaramiento oral del fármaco es de alrededor de 300 l/h (14).

Es importante destacar, por su repercusión clínica, el hecho de que las propiedades farmacocinéticas del cinacalcet no se modifican de forma sustancial en pacientes adultos mayores de 18 años en función de la edad. Tampoco se han observado cambios significativos en la farmacocinética en función del grado de insuficiencia renal, el tipo de diálisis o el momento de administración del fármaco en relación con el día de la diálisis (15,16).

La farmacocinética del cinacalcet se ha estudiado también en pacientes con hepatopatía. La insuficiencia hepática ligera no modifica las propiedades farmacocinéticas del cinacalcet de forma relevante. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa presentan unas áreas bajo la curva de cinacalcet 2.4 y 4.2 veces superiores, respectivamente, a las obtenidas en sujetos normales. La vida media de eliminación también está prolongada en estos pacientes un 33% en los casos de insuficiencia hepática moderada y un 70% en los casos más severos (17).

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS CALCIMIMÉTICOS

Los estudios en animales han mostrado que el R-568 y el cinacalcet producen una modificación alostérica, positiva y dependiente de la dosis, de la sensibilidad del CaSR al calcio extracelular. La consecuencia de esta acción es un descenso, también dependiente de la dosis, de la concentración de PTH y del producto Ca x P (9). En cultivos de células renales embrionarias humanas, el cinacalcet aumenta la concentración citoplásmica de calcio (9). El efecto sensibilizador al calcio extracelular queda manifiesto en estudios realizados en estas células que muestran que la concentración eficaz 50 (EC50) para el calcio se redujo de 0.87 mmol/l en ausencia de cinacalcet a 0.74 mmol/l y 0.58 mmol/l en presencia de concentraciones de cinacalcet de 10 y 100 nmol/l, respectivamente. En células paratiroides bovinas el cinacalcet redujo de forma parecida la concentración de calcio extracelular necesaria para producir un 50% de inhibición de la secreción de PTH desde 1.01 mmol/l en ausencia de fármaco a 0.60 y 0.41 mmol/l en presencia de 10 y 100 nmol/l de cinacalcet. La concentración de calcio necesaria para estimular la secreción de calcitonina en células de carcinoma medular tiroideo de rata también se redujo por efecto del cinacalcet (9).

Por otra parte, el cinacalcet y el R-568 inhiben la hiperplasia de las glándulas paratiroides y disminuyen los niveles de calcio y PTH en modelos murinos de insuficiencia renal crónica (18,19).

Los primeros estudios realizados en humanos demostraron que el cinacalcet disminuye la concentración de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica de una forma rápida y dependiente de la dosis. El efecto máximo sobre la inhibición de PTH se logra a las 2-4 horas. La disminución alcanza unos valores máximos del 57 al 72% tras una dosis oral única de 25 a 100 mg (20). El R-568 se ha estudiado en algunos pacientes con hiperparatiroidismo secundario y primario. Este agente disminuye también la concentración de PTH de forma dosis dependiente con un máximo efecto supresor a las 2 horas (20,21). Las concentraciones de calcio también se reducen bajo tratamiento con este agente.

APLICACIONES CLINICAS DE LOS CALCIMIMETICOS

Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica. Se caracteriza por una elevación de la concentración de PTH, hiperplasia de las glándulas paratiroides, anomalías del metabolismo fosfocálcico, tales como un aumento del producto calcio-fósforo (Ca x P) y alteraciones óseas (22). El trastorno se asocia a osteodistrofia renal y a calcificaciones vasculares y de los tejidos blandos, lo cual aumenta la morbilidad y la mortalidad cardiovascular de estos pacientes. Los tratamientos tradicionales para el hiperparatiroidismo secundario consisten en la administración de quelantes de fosfato, algunos de los cuales contienen calcio, y análogos de vitamina D, lo cual puede contribuir a la hipercalcemia o incluso hiperfosfatemia (23).

En 2003, se publicaron las guías clínicas de la National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative, conocidas con las siglas K/DOQI (24), que recomiendan un estrecho control del calcio, fósforo, producto Ca x P y niveles de PTH en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 (tasa de filtración glomerular, TFG, 30-59 ml/min), estadio 4 (TFG 15-29 ml/min) y estadio 5 (TFG <15 ml/min o en diálisis). En concreto para el hiperparatiroidismo secundario en pacientes en estadio 5 se recomiendan los siguientes niveles diana para los diferentes parámetros bioquímicos: PTH intacta, 150-300 pg/ml; calcio, 8.4-9.5 mg/dl; fósforo, 3.5-5.5 mg/dl, y producto Ca x P <55 mg²/dl².

Lamentablemente, los tratamientos tradicionales sólo consiguen estos cuatro puntos clave de las guías K/DOQI en un escaso número de pacientes. Recientemente se ha demostrado que la presencia de un fósforo sérico y un producto Ca x P por encima de lo recomendado por las guías K/DOQI se acompaña de un incremento de la mortalidad por todas las causas en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal (25).

Los efectos del cinacalcet se han estudiado en más de 1000 pacientes que han participado en tres ensayos clínicos de fase III realizados hasta la fecha. Dos de estos ensayos fueron idénticos y se desarrollaron en 63 centros de Norteamérica (410 pacientes, 205 con cinacalcet y 205 con placebo) y en 62 centros de Europa y Australia (331 pacientes, 166 con cinacalcet y 165 con placebo) y fueron posteriormente publicados de forma conjunta (26) El otro ensayo, con un diseño muy similar fue realizado en 60 centros de Norteamérica y Australia (395 pacientes, 294 con cinacalcet y 101 con placebo) y sus resultados se han dado a conocer muy recientemente (27).

Los pacientes de estos estudios seguían tratamiento mediante hemodiálisis periódicas o diálisis peritoneal continua ambulatoria y presentaban un hiperparatiroidismo secundario con cifras de PTH intacta por encima de los 300 pg/ml a pesar del tratamiento convencional con quelantes del fosfato y análogos de vitamina D. Este tratamiento convencional se mantuvo en los ensayos con cinacalcet. Los ensayos cuyos resultados se resumen a continuación consistieron en un periodo de titulación de dosis que duró entre 12 y 16 semanas, seguido de un periodo de 10 a 14 semanas en el que se valoró la eficacia del tratamiento. La dosis inicial de cinacalcet fue de 30 mg/día, con elevación de dosis a 60, 90, 120 y 180 mg/día en función de los niveles de PTH intacta. El aumento de dosis se realizaban cada 3-4 semanas durante la fase de titu-

lación de dosis si los niveles plasmáticos de PTH se encontraban por encima de 200 pg/ml, a menos que el calcio fuera menor de 7.8 mg/dl. En el caso de que la concentración de PTH fuera inferior a 100 pg/ml se reducía la dosis de cinacalcet (26).

El objetivo primario de estos ensayos fue obtener unos valores de PTH intacta menores o iguales a 250 pg/ml durante la fase de eficacia del tratamiento. El objetivo secundario se definió como una disminución igual o superior al 30% de las cifras de PTH intacta con respecto a la situación basal previa al tratamiento, así como los cambios en los valores de calcio, fósforo y producto Ca x P (26). Los niveles basales de PTH intacta en los pacientes de estos estudios oscilaron entre 535 y 703 pg/ml. Las concentraciones de calcio y fósforo fueron de 9.8-10 mg/dl y de 6-6.3 mg/dl, respectivamente. El producto Ca x P fue de 59-62 mg²/dl².

Como puede apreciarse en la tabla 2 el cinacalcet indujo una disminución de PTH por debajo de 250 mg/dl en un 39-46% de los pacientes, valores que fueron significativamente superiores a los obtenidos con placebo. En cuanto a los objetivos secundarios, el cinacalcet logró una reducción de PTH igual o superior al 30% en un 61-68% de los pacientes, mientras que el placebo sólo consiguió este objetivo en un 11-13% de los casos. La tabla 3 muestra que el tratamiento con cinacalcet produjo, en estos tres estudios, una reducción consistente no sólo de los niveles de PTH, sino también una disminución de las concentraciones de calcio y fósforo y del producto Ca x P, frente a cambios mínimos observados en pacientes tratados con placebo (26,27).

Los descensos de la PTH observados en estos ensayos fueron independientes del tratamiento concomitante con vitamina D y con quelantes del fosfato, la edad, el sexo y la etnia de los pacientes, la duración de la diálisis, el tipo de diálisis, la presencia de diabetes o la gravedad del hiperparatiroidismo secundario (26,27). Los objetivos de las guías K/DOQI se consiguieron en un mayor porcentaje de los pacientes que fueron tratados con cinacalcet con respecto a los tratados con placebo (27). En concreto en el grupo de 1136 pacientes de los tres ensayos clínicos que comentamos el cinacalcet logró una disminución de la PTH intacta por debajo de 300 pg/ml en un 56% de los casos (frente a un 10% con placebo). El calcio sérico se situó en el intervalo 8.4-9.5 mg/dl en un 49% (frente a un 24% con placebo). El fósforo se mantuvo en el intervalo 3.5-5.5 mg/dl en un 46% de los casos (frente a un 33% con

TABLA 2. Eficacia del cinacalcet en el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento dialítico valorada como porcentajes de logros de objetivos primario (PTH \leq 250 pg/ml) y secundario (reducción de PTH \geq 30%)

Ref.	Fármaco	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes que logran	
			PTH \leq 250 pg/ml	Reducción de PTH \geq 30%
Block <i>et al.</i> 2004 (Norteamérica)	C	205	41	61
	P	205	4	11
Block <i>et al.</i> 2004 (Europa/Australia)	C	166	46	68
	P	165	7	12
Lindberg <i>et al.</i> 2005	C	294	39	65
	P	101	7	13

Abreviaturas: C, cinacalcet; P, placebo.

Tabla 3. Eficacia del cinacalcet en el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento dialítico valorada como porcentajes de cambio en las concentraciones de PTH intacta, Ca, P y producto Ca x P con respecto a la situación basal

Ref.	Fármaco	Porcentaje de cambio con respecto a concentraciones basales			
		PTH	Ca	P	Ca x P
Block <i>et al.</i> 2004 (Norteamérica)	C	-48.3	-5.5	-9.0	-14.9
	P	+3.8	+0.5	-1.0	-2.0
Block <i>et al.</i> 2004 (Europa/Australia)	C	-54.1	-7.4	-12.4	-19.7
	P	+8.4	+0.1	-2.4	-3.1
Lindberg <i>et al.</i> 2005	C	-40.3	-6.5	-7.2	-12.8
	P	+4.1	+0.9	-2.2	-1.4

Abreviaturas: C, cinacalcet; P, placebo.

placebo). Finalmente, el producto Ca x P se redujo a valores menores a 55 mg²/dl² en el 65% de los pacientes tratados con cinacalcet (frente a un 36% con placebo). Todas estas diferencias alcanzaron la significación estadística (28).

Un estudio reciente ha mostrado que la disminución de la PTH bajo tratamiento con cinacalcet se mantuvo hasta 3 años en un grupo de 59 pacientes en diálisis. Aproximadamente el 55% de los pacientes mantuvo una concentración de PTH igual o inferior a 300 pg/ml al final del estudio y aproximadamente el 60% presentaron al menos un 30% de disminución de la PTH previa al tratamiento. No se observaron incrementos del calcio, fósforo o producto Ca x P durante el estudio (29).

Otros efectos en el hiperparatiroidismo secundario

Algunos datos todavía preliminares sugieren que el cinacalcet ejerce efectos beneficiosos sobre la histología ósea en pacientes con hiperparatiroidismo secundario. Los niveles de fosfatasa alcalina ósea se redujeron un entre un 18 y un 24% por acción del cinacalcet (30,31). Esta reducción se correlacionó con la obtenida en la concentración de PTH. El descenso de PTH también se acompañó de un incremento en la densidad mineral ósea total (30).

En un ensayo aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, que incluyó pacientes en hemodiálisis y pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4, el cinacalcet redujo de forma significativa las concentraciones de PTH en ambos grupos de pacientes. Este efecto se acompañó de un incremento significativo de la densidad mineral ósea en el fémur proximal después de 26 semanas de tratamiento, aunque no modificó la densidad ósea en la columna lumbar. Se detectó una correlación entre los efectos sobre la concentración de PTH y la densidad mineral ósea en el fémur, lo que sugiere que este agente puede mejorar la progresiva pérdida ósea que suele acompañar al hiperparatiroidismo secundario (32).

Un reciente análisis de los datos de pacientes procedentes de diversos estudios clínicos controlados con placebo ha mostrado que el tratamiento con cinacalcet se acompaña de reducciones significativas en el riesgo de paratiroidectomía (riesgo re-

lativo en comparación con el placebo, RR, 0.07), fractura (RR 0.46) y hospitalización por causas cardiovasculares (RR 0.61). Además el cinacalcet produjo cambios favorables en la calidad de vida relacionada con la salud estimada mediante distintos cuestionarios (33). Estos interesantes resultados indican que, además de sus efectos sobre el calcio y la PTH, el cinacalcet induce efectos clínicos favorables sobre importantes variables clínicas.

Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal moderada

La eficacia del cinacalcet ha sido también evaluada en pacientes con hipereparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica moderada que no requieran tratamiento mediante métodos de depuración extrarrenal. En un ensayo de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se estudiaron, durante 13 semanas, 54 pacientes con una tasa de filtración glomerular de 15 a 50 ml/min/1.73 m² y unos niveles de PTH superiores a 130 pg/ml (34). La dosis de cinacalcet se tituló de 30 a 180 mg/día para obtener una reducción de un 30% o mayor en la concentración de PTH. El tratamiento con este calcimimético mejoró significativamente el hiperparatiroidismo en comparación con el placebo de manera que un 56% de los pacientes tratados con cinacalcet lograron una reducción del 30% o superior en los niveles de PTH, mientras que esto sólo lo logró el 19% de los tratados con placebo. En conjunto, los niveles de PTH se redujeron un 32% en el grupo tratado con cinacalcet y se incrementaron un 6% en los pacientes control. En este estudio los niveles medios de calcio y fósforo permanecieron dentro del intervalo de normalidad (34). Estos resultados, si bien son todavía preliminares, sugieren que el cinacalcet es eficaz en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal moderada sin tratamiento dialítico.

Hiperparatiroidismo persistente tras trasplante renal

El tratamiento del hiperparatiroidismo persistente después de un trasplante renal en ocasiones requiere una actitud quirúrgica. Los calcimiméticos pueden ser una alternativa a la cirugía en estos casos. El primer estudio de los efectos del cinacalcet en esta situación clínica se ha dado a conocer recientemente (35). Se estudiaron 14 pacientes con hiperparatiroidismo persistente durante 3 meses con una dosis de 30 mg diarios de cinacalcet. Los niveles de calcio se normalizaron en todos los pacientes excepto dos, mientras que no se observaron cambios en los niveles de fósforo y PTH. Se observó una ligera reducción de la función renal a los 2 y 3 meses de tratamiento. En otro estudio (36) se analizaron 11 pacientes con trasplante renal durante 10 semanas, con dosis de cinacalcet individualizadas para conseguir unos niveles de calcio en un intervalo de normalidad definido previamente (2.1-2.6 mmol/l). Todos los pacientes de este estudio alcanzaron unos niveles normales de calcio y permanecieron normocalcémicos durante el estudio. Además, el nivel de PTH descendió un 21.8% a la décima semana del estudio y no se observó deterioro de la función renal.

Estos resultados, si bien todavía deben considerarse provisionales, confirman que el cinacalcet es eficaz en la corrección de la hipercalcemia asociada al hiperparatiroidismo persistente después de un trasplante renal. Son necesarios, sin embargo, estudios controlados prospectivos y a largo plazo en este tipo de pacientes

Hiperparatiroidismo primario

Un estudio inicial (37) a corto plazo, realizado en un grupo de 22 pacientes con hiperparatiroidismo primario mostró que el cinacalcet producía un descenso máximo de la concentración de PTH superior al 50% tras 2-4 horas de su administración. Los niveles de calcio se normalizaron durante 15 días.

Posteriormente, los efectos del cinacalcet sobre los niveles de calcio y PTH en pacientes con hiperparatiroidismo primario se estudiaron en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (38). Se estudió un total de 78 pacientes y se emplearon dosis de cinacalcet de 30 a 50 mg dos veces al día, según las necesidades establecidas durante una fase de titulación de dosis que duró 12 semanas. La eficacia se valoró durante un periodo de mantenimiento de 12 semanas y una fase de seguimiento de otras 28 semanas más. Como objetivo primario se persiguió el logro de la normocalcemia, es decir, niveles de calcio ≤ 10.3 mg/dl, con al menos una reducción de 0.5 mg/dl de los niveles basales. Este objetivo primario se alcanzó en un 73% de los pacientes tratados con cinacalcet y sólo en un 5% de los tratados con placebo. La concentración de PTH se redujo un 7.6% en los pacientes tratados con cinacalcet, mientras que se incrementó en un 7.7% en los tratados con placebo. La densidad mineral ósea no experimentó cambios bajo tratamiento con cinacalcet, si bien se apreció un incremento en los marcadores de resorción y formación óseas (38). Estos resultados son sugerentes de que el cinacalcet puede convertirse en una opción terapéutica eficaz y alternativa a la cirugía en algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Se han estudiado también los efectos de los calcimiméticos en pacientes con hiperparatiroidismo primario intratable, definido por la presencia de hipercalcemia severa en pacientes con contraindicación para la cirugía o con hipercalcemia y elevación de PTH de forma persistente tras paratiroidectomía. En un estudio se logró una disminución del calcio sérico superior a 1 mg/dl en 4 de 5 pacientes tras 16 semanas de tratamiento con cinacalcet (39).

Hipercalcemia asociada al carcinoma paratiroideo

El carcinoma de paratiroides es una enfermedad rara que se presenta sólo en menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Se caracteriza por grandes elevaciones de las concentraciones de calcio y PTH. Su etiología es desconocida y se sabe poco sobre el manejo más adecuado de esta enfermedad (40). La resección en bloque en el momento de la cirugía inicial parece acompañarse de las mejores posibilidades de curación. Se ha empleado también quimioterapia adyuvante con resultados modestos. La radioterapia externa tras cirugía puede incrementar la supervivencia (41). Los agentes calcimiméticos se han empleado recientemente para controlar la hipercalcemia asociada al carcinoma paratiroideo.

Un estudio multicéntrico ha demostrado que el cinacalcet a dosis elevadas, de 140 a 360 mg/día, es eficaz en la disminución de la hipercalcemia. Se consiguieron disminuciones de los niveles de calcio superiores a 1 mg/dl en seis de ocho pacientes evaluables (39). En otro estudio más amplio, realizado en 21 pacientes, se consiguió una reducción de los niveles de calcio de más de 1 mg/dl en el 71% de los pacientes

tratados con cinacalcet a dosis variables (60 a 360 mg/día), después de una fase de titulación de dosis. En este estudio los niveles medios de calcio se redujeron de 14.5 mg/dl a 12.4 mg/dl, aunque la disminución de la concentración de PTH fue más modesta (42).

EFFECTOS ADVERSOS

El cinacalcet ha sido bien tolerado en la gran mayoría de los estudios publicados hasta la fecha (26,27). En pacientes con insuficiencia renal en diálisis no se han observado diferencias significativas entre cinacalcet y placebo en la frecuencia y la naturaleza de los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Los más habituales son los gastrointestinales, especialmente las náuseas y los vómitos, si bien suelen ser transitorios y de intensidad ligera o moderada. Menos del 5% de los pacientes en tratamiento con cinacalcet se vieron obligados a suspender el tratamiento a causa de estos efectos adversos (26).

La hipocalcemia es otro efecto adverso que puede presentarse de forma ocasional en hasta los dos tercios de los pacientes tratados con cinacalcet. Estos episodios suelen ser transitorios y asintomáticos y se presentan entre 30 minutos y 12 horas después de la administración del fármaco. Se tratan mediante un ajuste de la dosis del calcimimético o bien de los quelantes del fosfato o la vitamina D. Para detectar y tratar precozmente la hipocalcemia se recomienda controlar los niveles de calcio de forma semanal durante la fase de titulación de dosis (4).

En el estudio de Moe *et al.* (29) de tres años de duración se demostró que la tolerancia al cinacalcet era buena con efectos adversos similares a los ya conocidos en estudios controlados con placebo durante periodos de tiempo más limitados.

RECOMENDACIONES PRACTICAS

En pacientes con hiperparatiroidismo secundario se recomienda comenzar con dosis de cinacalcet de 30 mg una vez al día. Durante la fase de titulación de dosis se deben realizar controles semanales de calcio y fósforo y determinaciones de PTH cada 1-4 semanas (4). La titulación de la dosis se establece en función de los niveles de PTH y debe realizarse con una frecuencia no superior a una vez cada 2-4 semanas, hasta una dosis máxima diaria de 180 mg. La concentración diana de PTH se encuentra entre 150 y 300 pg/ml para pacientes en diálisis, aunque es menor para pacientes con insuficiencia renal crónica en estadios 3 (35-70 pg/ml) y 4 (70-110 pg/ml). (24).

En pacientes con carcinoma paratiroideo se recomienda iniciar el tratamiento con 30 mg dos veces al día. Cada 2-4 semanas se realizarán incrementos de dosis hasta 90 mg cada 6 horas, según las necesidades para controlar la hipercalcemia.

El cinacalcet puede administrarse junto con carbonato cálcico, pantoprazol, y quelantes de fosfato como el sevelamer y el carbonato cálcico. En un estudio no se observaron interacciones farmacológicas relevantes con estos compuestos (15). La modalidad de tratamiento dialítico o el grado de insuficiencia renal no afectan las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del cinacalcet (16), por lo tanto, no

se precisa modificar la dosis del fármaco según el grado de deterioro renal o el tipo de diálisis

PRECAUCIONES CON EL EMPLEO DE CALCIMIMÉTICOS

El cinacalcet es un potente inhibidor de la isoenzima CYP2D6, por lo tanto pueden existir interacciones medicamentosas cuando se administra de forma simultánea con fármacos que se metabolizan de forma preferente a través de esta isoenzima. Algunos ejemplos son los antidepresivos tricíclicos, la vinblastina y la flecainida. Se requieren, por tanto, ajustes de dosis si se utilizan estos agentes junto con cinacalcet. Por otro lado, el ketoconazol es un inhibidor de la isoenzima CYP3A4, que es una de las isoenzimas que participa en el metabolismo del cinacalcet. La administración simultánea de ketoconazol y cinacalcet provoca una disminución del metabolismo de éste junto con elevación de sus concentraciones plasmáticas. Se deben vigilar las concentraciones de calcio y PTH en pacientes tratados con cinacalcet que inician o finalizan un tratamiento con ketoconazol u otros inhibidores de la CYP3A4 (itraconazol, eritromicina).

CONCLUSIÓN

Los calcimiméticos son una nueva clase de agentes farmacológicos que actúan directamente sobre el CaSR de las glándulas paratiroides, incrementando su sensibilidad al calcio extracelular y produciendo una disminución dosis-dependiente de la secreción de PTH. Como consecuencia reducen las concentraciones séricas de calcio y fósforo y el producto $Ca \times P$. El cinacalcet es el único calcimimético aprobado hasta el momento actual para su empleo en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal. Los estudios clínicos realizados han mostrado que este agente es bien tolerado y resulta eficaz para la reducción de los niveles de PTH y el logro de los objetivos marcados por las guías clínicas para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. Su mecanismo de acción es novedoso y diferente del que presentan los fármacos hasta ahora utilizados en estos pacientes. Sus efectos son rápidos y su empleo es compatible con el de los quelantes de fosfato y análogos de la vitamina D.

El cinacalcet se ha empleado con éxito para aliviar la hipercalcemia que acompaña al carcinoma paratiroideo. Por otra parte, el cinacalcet puede disminuir los niveles de calcio y PTH en pacientes con hiperparatiroidismo primario sin necesidad de cirugía, por lo que puede convertirse en una novedosa alternativa farmacológica para el tratamiento de esta enfermedad en grupos seleccionados de pacientes. Casos particulares podrían ser los pacientes con hiperparatiroidismo recidivante o persistente tras cirugía, los pacientes con elevado riesgo quirúrgico y los casos ya mencionados de carcinoma paratiroideo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; **366**:575.
2. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signalling. *Physiol Rev* 2001; **81**:239-297.
3. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 1999; **106**:238-253.
4. Joy MS, Kshirsagar AV, Franceschini N. Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. *Ann Pharmacother* 2004; **38**:1871-1880.
5. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996; **50**:2129-2139.
6. Riccardi D, Hall AE, Chattopadhyay N, Xu JZ, Brown EM, Hebert SC. Localization of the extracellular Ca^{2+} /polyvalent cation-sensing protein in rat kidney. *Am J Physiol* 1998; **274**:F611-F622.
7. Pollack MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; **75**:1297-1303.
8. Alvarez-Hernández D, Santamaría I, Rodríguez-García M, Iglesias P, Delgado-Lillo R, Cannata-Andía JB. A novel mutation in the calcium-sensing receptor responsible for autosomal dominant hypocalcemia in a family with two uncommon parathyroid hormone polymorphisms. *J Mol Endocrinol* 2003; **31**:255-262.
9. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; **308**:627-635.
10. Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics-fooling the calcium receptor. *Lancet* 2005; **365**:2237-2239.
11. Hammerland LG, Garrett JE, Hung BC, Levinthal C, Nemeth EF. Allosteric activation of the Ca^{2+} receptor expressed in *Xenopus laevis* oocytes by NPS 467 or NPS 568. *Mol Pharmacol* 1998; **53**:1083-1088.
12. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, et al. Calcimimetics with potential and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**:4040-4045.
13. Barman Balfour JA, Scott JL. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs* 2005; **65**:271-281.
14. Harris RZ, Padhi D, Marbury TC, Novack RJ, Salfi M, Sullivan JT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**:1070-1076.
15. Padhi D, Harris R, Salfi M, et al. The pharmacokinetics (PK) of cinacalcet HCl are comparable in patients with chronic kidney disease (CKD) receiving hemodialysis (HD) or chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). 36th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. San Diego, Nov 12-17, 2003. Abstract n° SA-P0745.
16. Padhi D, Harris RZ, Salfi M, Sullivan JT. No effect of renal function or dialysis on pharmacokinetics of cinacalcet (Sensipar/Mimpara). *Clin Pharmacokinetics* 2005; **44**:509-516.
17. Harris R, Padhi D, Salfi M, et al. The impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics of cinacalcet HCl. Proceedings of the World Congress of Nephrology. Berlin, Jun 8-12, 2003. Abstract n° M476.

18. Wada M, Nagano N, Furuya Y, et al. Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; **57**:50-58.
19. Chin JJ, Miller SC, Michihito W, et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**:903-911.
20. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**:1017-1024.
21. Silverberg SJ, Bone HG III, Marriott TB, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997; **337**:1506-1510.
22. Drueke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; **48**:259-272.
23. Quarles LD. Cinacalcet HCl: a novel treatment for secondary hyperparathyroidism in stage 5 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **68**(suppl. 96):S24-S28.
24. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **42** (suppl 3):S1-S201.
25. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**:925-932.
26. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; **350**:1516-1525.
27. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomised, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**:800-807.
28. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; **67**:760-771.
29. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**:2186-2193.
30. Quarles LD, Spiegel DM, Curzi M, et al. The effects of one-year treatment with the calcimimetic AMG 073 on bone health in ESRD patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). *J Am Soc Nephrol* 2003; **13** (suppl):572A.
31. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, et al. Cinacalcet HCl reduces bone turnover and bone marrow fibrosis in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (HPT). 41st Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplant Association. Lisbon, May 15-18, 2004. Abstract n° M016.
32. Lien YH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**:1232-1237.
33. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; **68**:1793-1800.

34. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**:58-67.
35. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**:1311-1314.
36. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**:1315-1319.
37. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**:5644-5649.
38. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**:135-141.
39. Silverberg SJ, Fairman C, Bilezikian JP, et al. The effects of cinacalcet HCl (AMG 073) on serum calcium levels in patients with parathyroid carcinoma or recurrent primary HPT after PTX. *J Bone Miner Res* 2003; **18** (suppl 2):S171.
40. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**:485-493.
41. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006; **18**:16-22.
42. Silverberg SJ, Fairman C, Bilezikian JP, et al. Cinacalcet HCl effectively treats hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2004; **19** (suppl 1):S103.