

Evolución de los marcadores óseos durante el tratamiento con cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis

Omar Haouari^a, José Manuel Osorio^a, Rafael J. Esteban^a,
Fernando Perán^b, Juan Bravo^a y Concha Asensio^a

^aServicios de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^bServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

Introducción y objetivos: Cinacalcet es un fármaco que pertenece a un nuevo grupo terapéutico que mejora la sensibilidad de la célula paratiroidea por el calcio. Si bien reduce los valores de parathormona (PTH) en el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) que no responde a la terapia estándar, desconocemos su efecto en el remodelado óseo. En el presente estudio, pretendemos describir el efecto del cinacalcet en dos marcadores de remodelado óseo, *beta-crosslap* (marcador de resorción) y osteocalcina N-MID (marcador de formación) en pacientes afectados de enfermedad renal crónica en estadio 5-D (ERC 5-D) con HPTS.

Material y método: Durante 21 semanas hemos realizado un estudio observacional no aleatorizado, sobre 10 pacientes en hemodiálisis afectados de HPTS tratados con cinacalcet. De manera secuencial, valoramos metabolismo calcio-fósforo mediante *beta-crosslap* y osteocalcina N-MID.

Resultados: Observamos descenso del valor medio de parathormona a partir de la tercera semana (de 726 ± 396 hasta $427,8 \pm 208,10$ pg/ml; $p < 0,01$), más notorio en la semana 21 ($181,2 \pm 74,10$ pg/ml; $p < 0,01$). No hubo cambios evolutivos de calcemia y fosforemia. *Beta-crosslap* y osteocalcina se redujeron de manera no significativa (*beta-crosslap* basal, $3.052,8 \pm 1.417,40$ pg/ml, frente a $1.001,2 \pm 389,43$ pg/ml en la semana 19; osteocalcina ba-

sal, $549,4 \pm 572,96$, frente a $216,4 \pm 88,7$ ng/ml la semana 19). En ambos casos hubo aumento de ambos marcadores en la semana 21.

Conclusiones: Nuestros datos indican que cinacalcet, además de reducir los valores de parathormona en pacientes urémicos con HPTS, modula el remodelado óseo con una tendencia a rebajar las concentraciones de *beta-crosslap* y osteocalcina.

Palabras clave: Beta-crosslap. Cinacalcet. Hiperparatiroidismo. Osteocalcina. Parathormona.

CHANGES IN BONE MARKERS DURING CINACALCET THERAPY IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Abstract

Background and aims: Cinacalcet belongs to a new class of drugs that improves the sensitivity of parathyroid cells to calcium. Although this drug reduces parathyroid hormone (PTH) levels in secondary hyperparathyroidism (SHPT) unresponsive to standard therapy, its effect on bone remodeling is unknown. The aim of the present study was to describe the effect of cinacalcet on two markers of bone remodeling, *beta-crosslap* (a marker of bone resorption) and N-MID osteocalcin (a marker of bone formation) in patients with chronic kidney disease stage 5-D with SHPT.

Material and method: We performed a non-randomized observational study in 10 hemodialysis patients with SHPT treated with cinacalcet over a 21 week-period. Cal-

Correspondencia: Dr. O. Haouari.
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. de las Fuerzas Armadas, s/n. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: cardiorenalomar@hotmail.com

Recibido el 26-9-2006; aceptado para su publicación el 29-11-2006.

cium-phosphorus metabolism, including beta-crosslap and N-MID osteocalcin, was sequentially analyzed.

Results: The mean PTH level decreased from the third week (from 726 ± 396 pg/ml to 427.8 ± 208.10 pg/ml; $p < 0.01$), and this decrease was more marked in the 21st week (181.2 ± 74.10 pg/ml; $p < 0.01$). No changes were observed in calcemia or phosphoremia. Beta-crosslap and osteocalcin levels showed a non-significant decrease (baseline beta-crosslap $3,052.8 \pm 1,417.40$ pg/ml vs. $1,001.2 \pm 389.43$ pg/ml in week 19; baseline osteocalcin 549.4 ± 572.96 vs. 216.4 ± 88.7 ng/mL in week 19). Levels of both markers increased from week 21 on.

Conclusions: Our data suggest that, in addition to reducing PTH levels in uremic patients with SHPT, cinacalcet modifies bone remodeling with a tendency to reduce levels of beta-crosslap and osteocalcin.

Key words: *Beta-crosslap. Cinacalcet. Hyperparathyroidism. Osteocalcin. PTH.*

Introducción

Cinacalcet es el primer agente calcimimético disponible en el mercado. Su nuevo mecanismo de acción, modulando el receptor del calcio (CaR) de la célula principal paratiroidea, consigue aumentar su sensibilidad al calcio extracelular, dependiente de la dosis, y produce: *a)* descenso de la síntesis y la secreción de parathormona (PTH), y *b)* disminución de la calcemia, el fósforo sérico y el producto $\text{Ca} \times \text{P}$ en pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPTS)^{1,2}.

En la actualidad, el estudio de la enfermedad ósea en pacientes urémicos incluye la determinación de marcadores bioquímicos del remodelado óseo con la intención de realizar un mejor diagnóstico empleando medidas no invasivas³⁻⁵. Se trata de enzimas y proteínas sintetizadas por osteoblastos y osteoclastos, y fragmentos proteínicos derivados de la destrucción de la matriz ósea, marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina total [ALP] y su fracción ósea [bALP], osteocalcina y propéptido carboxiterminal de procógeno tipo I) y marcadores de resorción (fosfatasa ácida tartratorresistente, telopéptidos

carboxiterminales del colágeno tipo I [que incluye *beta-crosslap*], piridinolina y desoxipiridinolina). La terapia con cinacalcet reduce la concentración de PTH y la calcemia y puede influir en la evolución de la enfermedad cardiovascular, la frecuencia de fracturas y la calidad de vida de los pacientes urémicos⁶. Sin embargo, poco sabemos sobre su efecto en los marcadores de formación y resorción ósea.

En el presente estudio pretendemos describir el efecto que la terapia con cinacalcet tiene en dos marcadores de remodelado óseo: *beta-crosslap* (telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I, marcador de resorción) y osteocalcina N-MID (proteína no colágena, marcador de formación ósea), en pacientes afectados de enfermedad renal crónica en estadio 5-D (guías K/DOQI) afectados de HPTS.

Material y método

Mediante un diseño observacional no aleatorizado, evaluamos durante 21 semanas a los pacientes en programa de hemodiálisis tratados con cinacalcet. Se incluyó a aquellos con parathormona intacta (PTHi) > 300 pg/ml y calcemia $\geq 8,4$ mg/dl. La terapia con cinacalcet se inició con dosis de 30 mg/día, ajustada quincenalmente según la concentración de PTHi. Cada 2 semanas se determinó de manera simultánea en todos los pacientes, de una muestra de sangre prediálisis, la concentración de PTHi, el calcio corregido para albúmina de 4 g/dl, fósforo, *beta-crosslap* y osteocalcina N-MID, empleando técnicas estándar de laboratorio.

Análisis estadístico

Se realizó estudio descriptivo para todas las variables (media $\pm$ desviación estándar; %). Realizamos los análisis de la variancia para un factor y correlación de Spearman, declaramos la significación estadística cuando obtuvimos una $p < 0,05$. Empleamos el paquete estadístico SPSS 11.0.

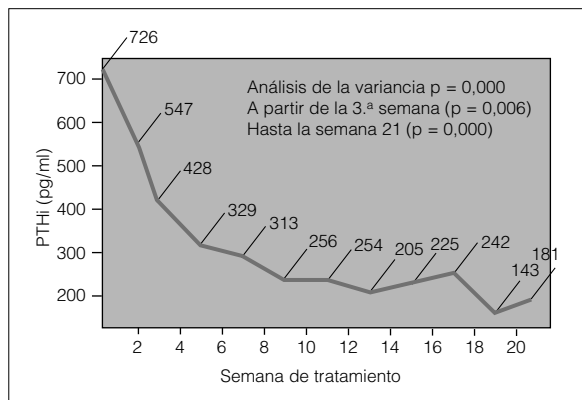


Figura 1. Evolución de la concentración media de parathormona intacta (PTHi) durante la terapia con cinacalcet.

Resultados

Estudiamos a 10 pacientes (9 varones, 1 mujer), de $54,60 \pm 18,12$ años de edad. Todos fueron tratados con quelantes de fósforo y 8, con calcitriol intravenoso tras la diálisis (dosis, $3,1 \pm 3,47$ μ g/semana). La dosis de cinacalcet se incrementó de forma progresiva hasta $85,5 \pm 102,48$ mg/día en la semana 21, y la mediana de todo el estudio es de 60 mg/día.

La concentración media de la PTH basal (726 ± 396 pg/ml) descendió de forma significativa a partir de la tercera semana ($427,8 \pm 208,10$ pg/ml;

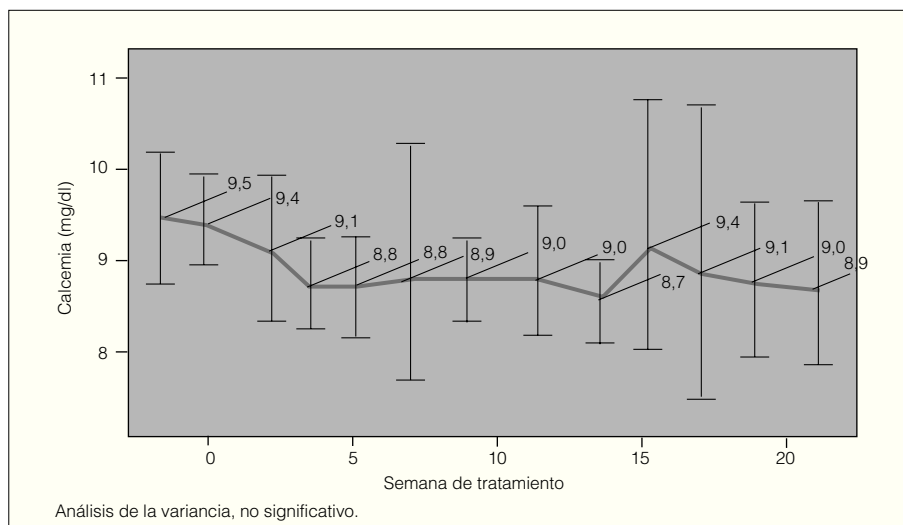


Figura 2. Evolución de la calcemia durante la terapia con cinacalcet.

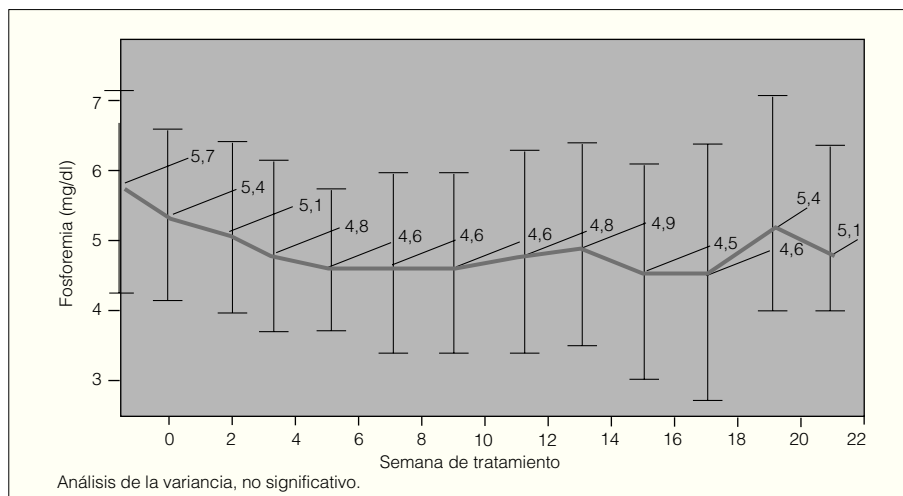


Figura 3. Evolución de la fosforemia durante la terapia con cinacalcet.

$p < 0,01$), con descenso máximo en la semana 21 ($181,2 \pm 74,10$ pg/ml; $p < 0,01$; fig. 1). La calcemia no experimentó variación significativa (calcemia basal, $9,4 \pm 0,49$ mg/dl; calcemia la semana 21, $8,9 \pm 0,96$ mg/dl; fig. 2). Tampoco hubo diferencias significativas cuando comparamos el fósforo sérico en los distintos tiempos (basal, $5,4 \pm 1,19$ mg/dl; semana 21, $5,1 \pm 1,29$ mg/dl; fig. 3).

El marcador *beta-crosslap* descendió sin alcanzar la significación estadística (basal, $3.052,8 \pm 1.417,40$ pg/ml;

semana 19, $1.001,2 \pm 389,43$ pg/ml), con rebote en la semana 21 ($3.204,6 \pm 2.328,40$ pg/ml; fig. 4). Igualmente sucedió con la evolución del marcador osteocalcina, que descendió de manera no significativa (basal, $549,4 \pm 572,96$; semana 19, $216,4 \pm 88,7$ ng/ml), con incremento en la semana 21 (fig. 5).

Observamos correlación directa entre PTHi y *beta-crosslap* ($r = 0,575$; $p < 0,01$; fig. 6), entre PTH y osteocalcina ($r = 0,459$; $p < 0,01$; fig. 7) y entre *beta-crosslap* y osteocalcina ($r = 0,540$; $p < 0,01$; fig. 8).

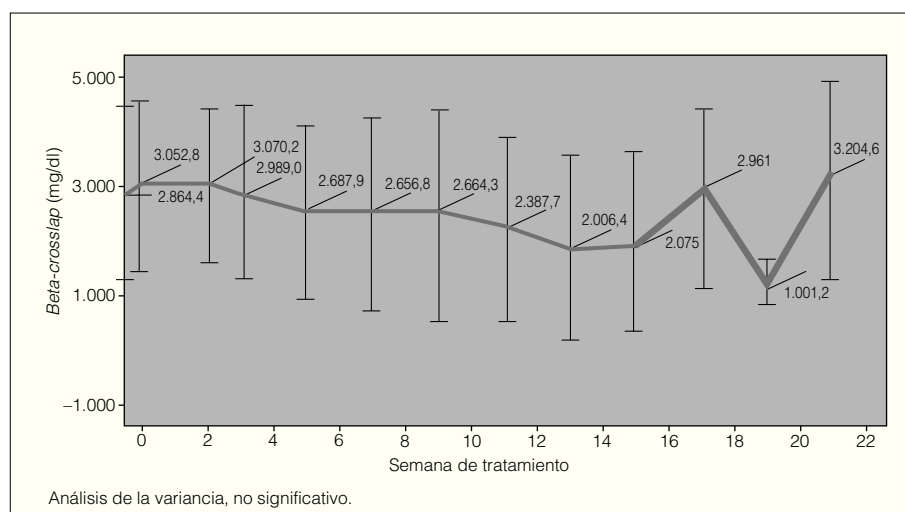


Figura 4. Evolución de la concentración de *beta-crosslap* durante la terapia con cinacalcet.

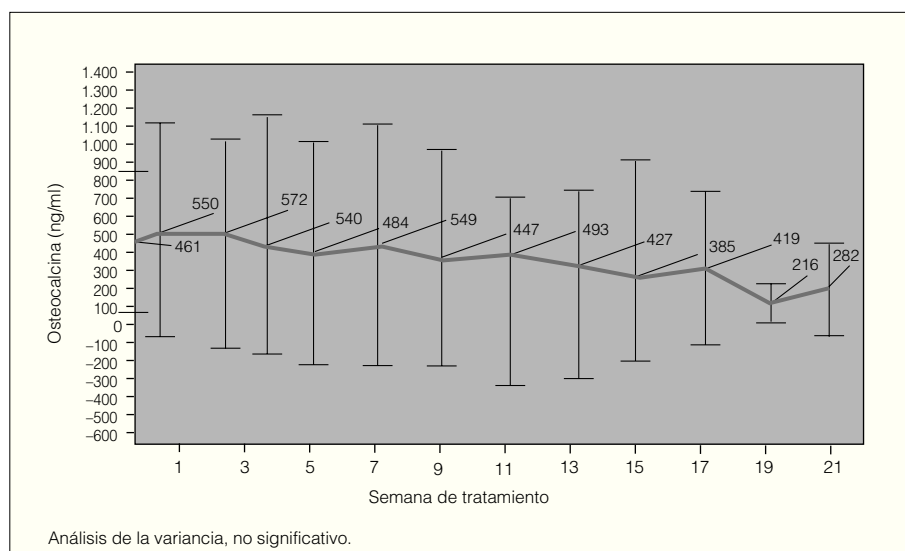


Figura 5. Evolución de la concentración de osteocalcina durante la terapia con cinacalcet.

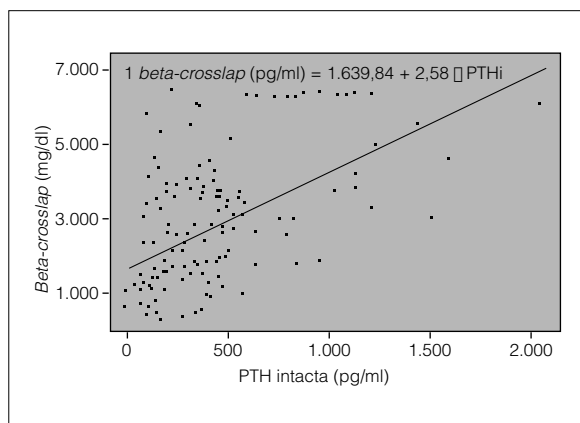


Figura 6. Correlación entre concentraciones de *beta-crosslap* y PTH intacta durante la terapia con cinacalcet, ($r = 0,575$, $p < 0,01$).

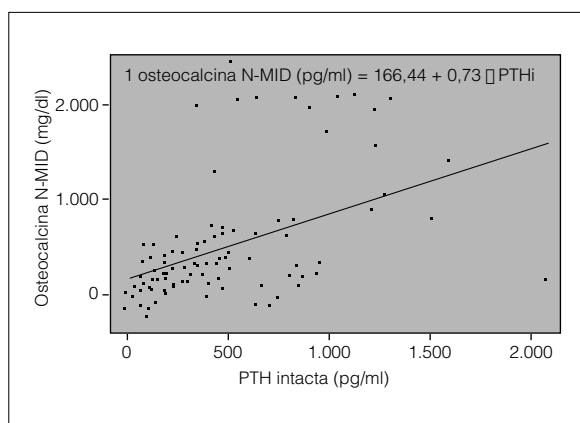


Figura 7. Correlación entre las concentraciones de osteocalcina y PTH intacta durante la terapia con cinacalcet, ($r = 0,549$, $p < 0,01$).

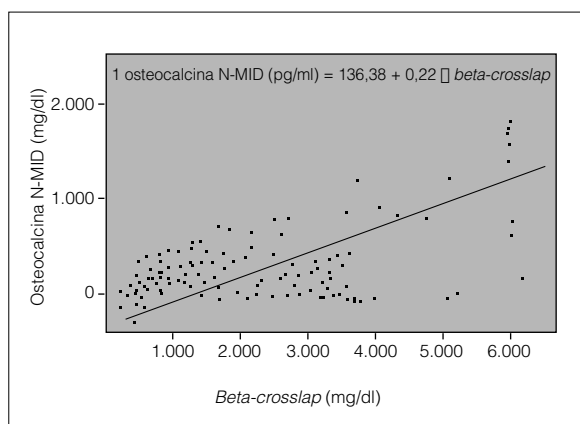


Figura 8. Correlación entre las concentraciones de osteocalcina y *beta-crosslap* durante la terapia con cinacalcet, ($r = 0,540$, $p < 0,01$).

Discusión

En nuestro estudio hemos investigado el efecto del cinacalcet en el remodelado óseo de pacientes urémicos con HPTS, mediante el estudio secuencial de las concentraciones de dos marcadores óseos, *beta-crosslap* (resorción) y osteocalcina (formación). Observamos que cinacalcet produce un descenso mantenido y significativo de los valores de PTH, que alcanzan al final del estudio una media de 181 pg/ml, dentro de los valores que recomiendan las guías K/DOQI⁷. Asimismo constatamos un descenso de los valores medios de *beta-crosslap* y osteocalcina, aunque sin alcanzar la significación estadística. Esto indica que cinacalcet modula el remodelado óseo de forma positiva. Este tipo de modulación se describe en pacientes urémicos tratados con análogos de la vitamina D, tras paratiroidectomía y tras el trasplante renal^{8,9}. Cinacalcet es un fármaco nuevo en el tratamiento del HPTS, y en su corta trayectoria ya demuestra que reduce la morbilidad entre los pacientes urémicos. Quizá esto se deba a que atenúa alguno de los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el HPTS, como la calcificación vascular y cardíaca¹⁰.

Poco se conoce sobre el efecto del calcimimético en el remodelado óseo. Experimentalmente cinacalcet reduce el grado de fibrosis de la tibia con aumento de la densidad mineral en la cortical del hueso femoral¹¹. Hasta el momento no hemos encontrado ningún estudio que relacione el efecto de cinacalcet en los marcadores *beta-crosslap* y osteocalcina, por lo que nuestros resultados resultan novedosos.

En resumen, nuestro estudio indica que la terapia con cinacalcet en pacientes urémicos afectados de HPTS reduce de forma mantenida las concentraciones de PTH y modula de forma positiva el remodelado óseo, lo que se traduce por un descenso de los valores de *beta-crosslap* y osteocalcina.

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Block GA. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350:1516-25.
2. Martin D. Cinacalcet HCl decreases PTH and blood ionized calcium in rodent models of chronic renal insufficiency (CRI) accompanied by secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:462A.
3. Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy; when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is need. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:8-14.
4. Polak-Jonkisz D. Procollagen I carboxyterminal propeptide (PICP) as a bone formation and carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as bone degradation marker in children with chronic renal failure under conservative therapy. *Med Sci Monit*. 2003;9:19-23.
5. Inaba M. Significance of Bio-intact PTH (1-84) assays in hemodialysis patients. *Osteoporos Int*. 2005;16:517-25.
6. Cunningham J. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2005;68:1793-800.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:S1-202.
8. Mazzaferro S. Changes in bone turnover after parathyroidectomy in dialysis patients: role of calcitriol administration. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:877-82.
9. Malyszko J. Correlations of new markers of bone formation and resorption in Kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2003;35:1351-4.
10. Julia A. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs*. 2005;65:271-81.
11. Mimpara European Public Assessment Report (EPAR), versión 1. 2004. Disponible en: www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Mampara.htm

Se busca

Revisores externos para DIÁLISIS Y TRASPLANTE. Queremos ampliar y renovar nuestra base de revisores; si estás interesado/a, envía tu nombre completo, lugar de trabajo, correo electrónico y 3-5 palabras clave definiendo tus áreas de conocimiento y experiencia a:

dialisis@doyma.es

Gracias por tu colaboración.