



ORIGINAL

Dosis bajas de cinacalcet reducen el calcio sérico en pacientes con hiperparatiroidismo primario no subsidiario de tratamiento quirúrgico

Alfonso Arranz Martín*, Andrea Azcárate Villalón, Manuel Luque Ramírez, Blanca Santana Durán, Mónica Marazuela Azpíroz, Amalia Paniagua Ruiz, Raffaele Carraro y Antonio Gómez Pan

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Recibido el 9 de julio de 2010; aceptado el 21 de septiembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Cinacalcet;
Calciomiméticos;
Hiperparatiroidismo
primario

Resumen Presentamos nuestra experiencia con cinacalcet a dosis bajas, en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP) no subsidiario de tratamiento quirúrgico con el objetivo principal de normalizar la calcemia. Analizamos el impacto del fármaco sobre diversos parámetros del metabolismo calcio-fósforo y su perfil de tolerancia.

Reclutamos un total de 17 pacientes diagnosticados de HPTP que presentaban hipercalcemia y que reunían además alguno de los siguientes criterios de inclusión: riesgo elevado para paratiroidectomía, HPTP persistente/recurrente tras cirugía paratiroidea previa o rechazo del paciente a la intervención quirúrgica.

La dosis inicial de cinacalcet fue de 30 o 60 mg/día, la cual se ajustó en función del grado de reducción de la calcemia y la tolerancia al fármaco.

Observamos una reducción del calcio sérico que ya resultaba evidente en el primer control postratamiento. Tras el ajuste pertinente de dosis cuando fue preciso, se consiguió normalizar la calcemia en una mayoría de los pacientes, la cual se mantuvo estable a lo largo del seguimiento.

La PTH se redujo, aunque no se normalizó en la mayor parte de los pacientes. La calciuria descendió mientras que la fosforemia y la fosfatasa alcalina sérica aumentaron.

La tolerancia a cinacalcet fue buena en general a las dosis utilizadas. Los efectos secundarios más frecuentes fueron debilidad, mareos y astenia, y solamente en un paciente motivaron la suspensión del tratamiento.

Concluimos que cinacalcet a dosis bajas reduce la calcemia de forma eficaz y consigue una normalización de la misma en una mayoría de pacientes con HPTP no subsidiarios de tratamiento quirúrgico con un buen perfil de tolerancia al fármaco.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfarranz@hotmail.com (A. Arranz Martín).

KEYWORDS

Cinacalcet;
Calcium mimetics;
Primary
hyperparathyroidism

Low-dose cinacalcet reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism not eligible for surgery

Abstract: We present our experience with low-dose cinacalcet to normalize serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) not eligible for surgery. We analyzed the impact of this drug on various parameters of calcium-phosphorus metabolism and its tolerability profile.

We recruited 17 patients diagnosed with PHPT who had hypercalcemia and also met one or more of the following inclusion criteria: elevated risk for parathyroidectomy, persistent/recurrent PHPT after previous parathyroid surgery or refusal to undergo surgery.

The starting dose of cinacalcet was 30 or 60 mg/day, which was adjusted depending on the degree of calcemia reduction and tolerance to the drug.

We observed a reduction in serum calcium that was already evident in the first post-treatment test. Appropriate dose adjustment was performed when required and normal serum calcium levels were achieved in most patients, remaining stable during follow-up.

Parathyroid hormone was reduced but not normalized in most patients. Calciuria decreased while serum phosphate and alkaline phosphatase levels increased. Cinacalcet tolerance was generally good at the doses used. The most common adverse effects were weakness, dizziness and asthenia, leading to treatment withdrawal in only one patient.

We conclude that low-dose cinacalcet reduces serum calcium efficiently, normalizes calcium levels in most patients with PHPT not eligible for surgical treatment and has a good tolerability profile.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una endocrinopatía frecuente producida por un trastorno primario de una o varias glándulas paratiroides que se caracteriza por la secreción inadecuada de la hormona paratiroidea (PTH) y, consecuentemente, la alteración de la homeostasis del calcio cuya característica central es la hipercalcemia.

La repercusión fisiopatológica del HPTP es predominantemente esquelética y renal aunque los efectos del exceso de PTH y la hipercalcemia están involucrados también en otros sistemas orgánicos como el cardiovascular¹.

El espectro clínico de esta enfermedad ha variado mucho en los últimos años, predominando en la actualidad las formas asintomáticas. Asimismo, la aproximación diagnóstica al HPTP también ha experimentado avances notables, especialmente en lo referente a las técnicas localizadoras pre e intraoperatorias, las cuales han posibilitado un abordaje terapéutico quirúrgico más selectivo.

El tratamiento del HPTP en su aspecto farmacológico también ha mostrado innovaciones importantes. La actitud terapéutica en los casos asintomáticos que no reúnen criterios quirúrgicos² y en los casos persistentes o recurrentes tras uno o varios intentos quirúrgicos infructuosos, se veía reducida en la mayoría de los casos a intentar minimizar la resorción ósea con bifosfonatos, pero sin actuar sobre el núcleo fisiopatológico compuesto por la hipercalcemia y los niveles aumentados de PTH.

La aparición de los calciomiméticos ha contribuido a cambiar este panorama. Se trata de fármacos moduladores alostéricos del receptor sensible al calcio (CaSR) que

provocan una activación del mismo al simular la acción del calcio extracelular sobre el receptor, de modo que inhiben la secreción de PTH, la transcripción del gen de PTH y la proliferación de las células paratiroides.

Cinacalcet es un agente calciomimético utilizado previamente en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y en el carcinoma de paratiroides y que ha sido aprobado recientemente en nuestro país para pacientes con HPTP que presentan criterios de cirugía por el nivel de calcemia, pero en el que la paratiroidectomía no es clínicamente apropiada o está contraindicada^{4,5}.

En este estudio presentamos nuestra experiencia con cinacalcet a dosis bajas (30-60 mg/día) en pacientes con HPTP no subsidiario de tratamiento quirúrgico, y analizamos el impacto del fármaco sobre diversos parámetros del metabolismo calcio-fósforo.

Material y métodos

Sujetos

Se reclutaron 17 pacientes diagnosticados de HPTP con hipercalcemia. Las cifras de calcio sérico eran superiores a 11 mg/dl en todos, excepto en 2 pacientes que presentaban 10,7 y 10,8 mg/dl en el control analítico pre-tratamiento, aunque mostraban cifras mayores a 11 en otros controles previos. Los pacientes reunían además alguno de los siguientes criterios de inclusión: riesgo elevado para paratiroidectomía, HPTP persistente/recurrente tras cirugía paratiroidea previa o rechazo del paciente a la intervención quirúrgica. Se consideraron como criterios de exclusión

aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, deficiencia de vitamina D no normalizada con tratamiento sustitutivo y pacientes con diagnóstico o sospecha de otras causas de hiperparatiroidismo secundario o de hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, abierto y de brazo único. Se incluyeron pacientes desde abril de 2009 hasta julio de 2010. Se analizaron las características clínicas y bioquímicas de forma basal y durante el seguimiento evolutivo del estudio tras la administración de cinacalcet. Los pacientes con deficiencia asociada de vitamina D (15 pacientes, 88%) fueron tratados con suplementos de alfacalcidol (Hidroferol®; 266 µg cada 1-2 semanas) de forma previa a la valoración de parámetros bioquímicos basales y se mantuvo la suplementación durante el estudio para situar los niveles de vitamina D por encima de 30 ng/ml. Se continuó el tratamiento con bifosfonatos en aquellos pacientes que lo recibían previamente, sin agregarlo a los que no lo llevaban.

Tras una valoración clínica y analítica basal, los pacientes recibieron cinacalcet 30 mg administrados 1 o 2 veces al día. No hubo un criterio definido para la utilización de una u otra dosis. En general, los primeros pacientes incluidos en el estudio recibieron inicialmente 60 mg/día siguiendo las recomendaciones posológicas de la ficha técnica. A lo largo del estudio se tendió a comenzar preferentemente con una dosis de 30 mg/día salvo hipercalcemia significativa.

Los pacientes fueron revisados mediante visita presencial y control bioquímico cada tres meses. En cada visita se tituló la dosis de cinacalcet con el objetivo de lograr niveles de calcio sérico < 10,5 mg/dl y evitar la hipocalcemia clínica o bioquímica. Asimismo se valoró la presencia de efectos adversos atribuibles a cinacalcet y se redujo la dosis del fármaco en caso de intolerancia clínica, retirándose el tratamiento si no se observaba una resolución o mejoría de los síntomas.

En el trabajo no incluimos datos de DMO debido al limitado número de estudios disponibles en el momento de presentar estos resultados.

Parámetros bioquímicos

Las muestras para la medición de los parámetros bioquímicos plasmáticos se extrajeron entre las 8 y las 9 de la mañana, respetando un ayuno nocturno de al menos 10 horas. La orina para el análisis de los parámetros urinarios fue recogida por los pacientes durante las 24 horas previas a la extracción de sangre.

Los niveles séricos de calcio, fósforo, creatinina y fosfatasa alcalina se midieron por métodos estándar junto a otros parámetros de bioquímica general (autoanalizador Elecsys-Roche). La PTH intacta (PTHi) y la 25-hidroxivitamina D fueron medidas utilizando un ensayo de electroquimioluminiscencia (Elecsys-Roche diagnostics). Coeficientes de variación intraensayo 1,5-1,6%, interensayo 1,1-1,2% para PTHi; 5,6-5,7% y 3,5-4,9% respectivamente para 25-hidroxivitamina D). La estimación del filtrado glomerular fue calculada utilizando la ecuación del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Tabla 1 Características demográficas y clínicas basales

Pacientes (n)	17
Edad (años)	73 ± 15 (38-89)
Sexo (mujeres/varones)	13 (76%)/4 (24%)
Tiempo de seguimiento (meses)	9,4 ± 6,4 (3-16)
Cirugía paratiroidea previa	4 (24%)
Litiasis renal	9 (53%)
Déficit de vitamina D	15 (88,2%)
Gammagrafía ^{99m} Tc-MIBI (6-metoxi-isobutilisonitrilo)	14
Captación focal única	5
Captación focal doble	1
Captación focal múltiple	1
Captación ectópica	1
Negativa	6

Edad: media ± DS (rango); sexo: n (%); tiempo de seguimiento: media ± DS (rango); cirugía paratiroidea previa: n, (%); litiasis renal: n (%); déficit de vitamina D (< 20 ng/ml): n (%); MIBI: n.

Estadística

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para valorar las características demográficas y clínicas de los pacientes y para analizar la respuesta de los diferentes parámetros bioquímicos a cinacalcet. Las variables se describen mediante número de pacientes (n), media ± desviación estándar, mediana y rangos (mínimo-máximo) para variables continuas y frecuencias (%) para variables discretas. Los datos se analizaron mediante test estadísticos para muestras repetidas no paramétricos (Wilcoxon). Se ha omitido el análisis comparativo relativo a los 12 y 15 meses del seguimiento, dada la baja fiabilidad de los resultados debido al escaso número de datos disponibles. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS, USA versión 16.0. Un resultado se consideró estadísticamente significativo en presencia de una p < 0,05.

Resultados

Características basales demográficas y bioquímicas de la muestra

Se valoraron de forma previa al tratamiento con cinacalcet las características demográficas incluyendo edad, sexo, antecedentes de paratiroidectomía, presencia de litiasis renal, estudio de densitometría ósea en tres zonas y técnicas de localización mediante medicina nuclear con ^{99m}Tc-tetrofosmin. Cuatro pacientes del total (24%) tenían HPTP persistente tras fracasar el tratamiento quirúrgico previo de paratiroidectomía (tabla 1).

Los pacientes fueron seguidos durante una media de 9,4 ± 6,4 meses.

Los parámetros bioquímicos basales de los pacientes incluyeron calcio sérico, calciuria en muestra de 24 horas, índice calcio/creatinina, fósforo plasmático, fosfatasa alcalina, PTHi y vitamina D (25hidroxivitamina D), las cuales se resumen en la tabla 2.

Tabla 2 Características bioquímicas basales

		Rango de normalidad
Calcio plasmático (mg/dl)	11,5 ± 0,6	8,1-10,5
Fósforo plasmático (mg/dl)	2,6 ± 0,4	2,7-5,2
Calcio orina (mg/24 h)	270 ± 111	80-250
Calcio/creatinina (mg/mg)	0,35 ± 0,15	0,06-0,20
Fosfatasa alcalina (U/l)	72 ± 24	35-104
PTHi (pg/ml)	144 (99-182)	15-65
Vitamina D (ng/ml)	31 ± 15	30-75

Calcio plasmático: media ± DS; fósforo plasmático: media ± DS; calcio en orina: media ± DS; calcio/creatinina: media ± DS; fosfatasa alcalina: media ± DS; PTHi: mediana (p25-p75); vitamina D: n (%).

Dosificación y ajuste de cinacalcet

Del total de los pacientes (n=17) trece (76%) comenzaron con una dosis inicial de 30 mg/día y los restantes 4 pacientes (23%) lo hicieron con una dosis total diaria de 60 mg/día dividida en dos dosis. Tres de los pacientes tratados inicialmente con 30 mg/día tuvieron que aumentar la dosis de cinacalcet por no alcanzar los objetivos terapéuticos de calcio sérico (< 10,5 mg/dl). Uno de los pacientes que comenzó con 60 mg/día tuvo que reducir la dosis a 30 mg/día al observarse una calcemia de 8,2 mg/dl sin síntomas de hipocalcemia asociados.

Se retiró el tratamiento a tres pacientes a lo largo del estudio. Uno de ellos, tratado inicialmente con 30 mg/día, suspendió el tratamiento debido a un replanteamiento terapéutico ulterior y fue tratado quirúrgicamente con resultado exitoso. Del grupo tratado inicialmente con 60 mg/día dos pacientes abandonaron el estudio, uno por mala adherencia a cinacalcet y otro por persistencia de efectos

secundarios a pesar de la titulación a la baja del fármaco.

En el momento de esta publicación, tras los ajustes de dosis señalados, 10 pacientes (71,4%) continúan con una dosis de cinacalcet de 30 mg/día mientras que 4 de ellos (28, 6%) mantienen una dosis de 60 mg/día (fig. 1).

Repuesta bioquímica

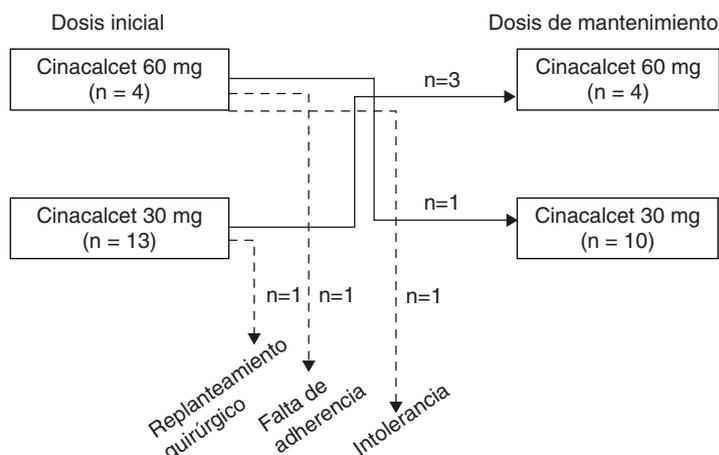
Calcio sérico

Todos los pacientes al inicio del estudio presentaban hipercalcemia, con una media de 11,5 ± 0,6 mg/dl. A los tres meses del inicio del tratamiento con cinacalcet se observó una disminución media de los niveles de calcio sérico de 10,1 ± 0,9 mg/dl, (p < 0,001). En posteriores controles analíticos, y tras la titulación de dosis de cinacalcet, los pacientes continuaron presentando niveles de calcio sérico dentro del rango normal de nuestro laboratorio (8,1-10,5 mg/dl) (fig. 2A).

En el grupo global de 17 pacientes, incluidos los que abandonaron el tratamiento, se observó una reducción máxima de la calcemia tras cinacalcet respecto a los valores pretratamiento de 1,6 mg/dl (p < 0,001) (tabla 3).

Del grupo total (n = 17), 9 pacientes (52,9%) redujeron la calcemia > 1,5 mg/dl, 4 pacientes (23,5%) la redujeron entre 1,1-1,5 mg/dl, tres pacientes (17,6%) lo hicieron entre 0,5-1,0 y otro paciente (5,8%) sólo obtuvo una reducción ≤ 0,5 mg/dl (tabla 4).

A lo largo del estudio, un total de 7 pacientes recibieron 60 mg/día de cinacalcet, 4 de ellos como dosis inicial y tres tras un incremento de dosis. Excluyendo del análisis a los dos pacientes en los que se comprobó una toma incorrecta del fármaco (n=5), la reducción media de calcio sérico en función de la dosis de cinacalcet fue de 1,7 mg/dl en este grupo. En tres pacientes la reducción fue >1,5 mg/dl y en 2 pacientes entre 1,1-1,5 mg/dl.

**Figura 1** Dosificación y ajuste de cinacalcet.

Trece pacientes comenzaron con una dosis de 30 mg/día y 4 pacientes con 60 mg/día dividida en dos dosis. Tres de los pacientes tratados inicialmente con 30 mg/día tuvieron que aumentar la dosis de cinacalcet por no alcanzar los objetivos de calcio sérico (< 10,5 mg/dl). Uno de los pacientes que comenzó con 60 mg/día tuvo que reducir la dosis a 30 mg/día por hipocalcemia asintomática. Un paciente tratado inicialmente con 30 mg/día suspendió el tratamiento por un replanteamiento quirúrgico. Del grupo tratado inicialmente con 60 mg/día dos pacientes abandonaron el estudio, por mala adherencia a cinacalcet y por efectos secundarios respectivamente. Tras el ajuste de dosis, 10 pacientes continúan con 30 mg/día mientras que 4 mantienen una dosis de 60 mg/día.

Tabla 3 Respuesta bioquímica máxima global

Parámetro bioquímicos	Pretratamiento	Postratamiento	Diferencia (%)	p
Calcio plasmático (mg/dl)	11,5 ± 0,6	9,9 ± 0,9	-1,6 (-14%)	< 0,001
PTHi (pg/ml)	144 (99-182)	119 (86-167)	-25 (-17%)	< 0,01
Fósforo plasmático (mg/dl)	2,6 ± 0,4	2,9 ± 0,6	+0,3 (+11%)	< 0,05
Calcio orina (mg/24 h)	270 ± 111	204 ± 106	-66 (-24%)	< 0,05
Calcio/creatinina (mg/mg)	0,35 ± 0,1	0,27 ± 0,1	-0,08 (-23%)	< 0,05
Fosfatasa alcalina (U/l)	72 ± 24	88 ± 35	+16 (+22%)	< 0,01

Calcio plasmático: media ± DS; PTHi: mediana (p25-p75); fósforo plasmático: media ± DS; calcio en orina: media ± DS; calcio/creatinina: media ± DS; fosfatasa alcalina: media ± DS.

Un total de 14 pacientes fueron tratados con 30 mg/día de cinacalcet. Trece de ellos recibieron esta dosis como posología inicial y un paciente tras una reducción de dosis. La respuesta máxima de la calcemia respecto a los valores basales pre-tratamiento ofreció una media de 9,6 ± 0,5 mg/dl, lo que supuso una reducción máxima del calcio sérico de 1,5 mg/dl. Presentados como rango de reducción de la calcemia (n = 14), en 6 pacientes ésta fue > 1,5 mg/dl, en tres pacientes entre 1,1-1,5 mg/dl, en tres pacientes entre 0,5-1,0 mg/dl y en dos pacientes ≤ 0,5 mg/dl (tabla 4).

Del total de pacientes incluidos en el estudio (n = 17), 13 de ellos (76,4%) cumplieron el objetivo de normalizar la calcemia (≤ 10,5 mg/dl) con cinacalcet. Excluyendo a los dos pacientes que suspendieron el tratamiento por intolerancia y falta de adherencia (n = 15), este porcentaje asciende al 86,6%, que se corresponden con 4 pacientes (80%) tratados con 60 mg/día de cinacalcet y 11 pacientes (78,5%) tratados con 30 mg/día (tabla 4).

PTHi

Durante el desarrollo del estudio se midieron los niveles de PTHi al inicio y en cada control analítico trimestral (fig. 2E). Se observó un descenso gradual de la PTHi, referida como mediana (percentil 25-percentil 75) desde 144 pg/ml (99-182) en el análisis previo a la administración del fármaco a 119 pg/ml (86-167) a los tres meses de iniciado el mismo (n = 16, p < 0,01), 103 pg/ml (80-152) a los 6 meses (n = 8; p = NS), y 112 pg/ml (93-180) a los 9 meses (n = 7; p = NS). En conjunto, los niveles de PTHi permanecieron más bajos que las cifras basales, pero no alcanzaron los rangos de normalidad del laboratorio (15-65 pg/ml).

Fósforo sérico

Aunque a lo largo del estudio los niveles de fósforo sérico se mantuvieron dentro del rango de la normalidad de referencia (2,7-5,2 mg/dl) para nuestro laboratorio, se observó un

aumento de la fosforemia desde 2,6 ± 0,4 mg/dl en valores pretratamiento a 2,92 ± 0,6 mg/dl los tres meses del inicio del tratamiento con cinacalcet (p = 0,02) el cual se mantuvo posteriormente estable durante el seguimiento evolutivo (fig. 2B).

Calciuria

Observamos una reducción de la calciuria con cinacalcet, desde valores basales de 270 ± 111 mg/24 h hasta 204 ± 106 mg/24 h (p = 0,02). También referimos los valores como relación calcio/creatinina, que se redujo de 0,35 ± 0,15 mg/mg pretratamiento a 0,27 ± 0,16 mg/mg tras cinacalcet (p = 0,02) (valores normales 0,06-0,2) (fig. 2D).

Fosfatasa alcalina

A lo largo del estudio los niveles medios de fosfatasa alcalina sérica se mantuvieron dentro del rango de normalidad (35-104 U/L) aumentando tras la administración de cinacalcet desde 72,8 ± 24 U/L a valores máximos de 88 ± 35 U/L (n = 14; p = 0,01). Posteriormente dichos niveles se mantuvieron estables en el límite alto de la normalidad (fig. 2C).

Efectos adversos

La tolerancia a cinacalcet fue buena en la mayoría de pacientes. Doce pacientes (70,5%) no experimentaron efectos secundarios atribuibles al fármaco. Tres pacientes (dos de ellos tratados con 60 mg/día y uno con 30 mg/día) presentaron efectos adversos consistentes en mareo, debilidad y parestesias, que fueron transitorios excepto en un paciente, que motivaron la suspensión de cinacalcet por persistir la sintomatología tras una titulación a la baja del fármaco. En nuestra serie ningún paciente presentó náuseas o vómitos.

Tabla 4 Grado de reducción del calcio sérico en función de la dosis de cinacalcet

Reducción de calcio sérico (mg/dl)	Δ Cas	≤ 0,5	0,6-1,0	1,1-1,5	> 1,5	Objetivo Cas ≤ 10,5
A. Grupo total	-1,6	1 (5,8%)	3 (17,6%)	4 (23,5%)	9 (52%)	13 (76,4%)
B. 60 mg/día	-1,7	-	-	2 (40%)	3 (60%)	4 (80%)
C. 30 mg/día	-1,5	2 (14,2%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	6 (42,8%)	11 (78,5%)

A. Descenso máximo (mg/dl) y rango de reducción [n (%)] del calcio sérico (Cas) tras la administración de cinacalcet respecto a los valores pretratamiento en el grupo total de pacientes que iniciaron el estudio (n = 17).

B y C. Descenso máximo (mg/dl) y rango de reducción [n (%)] del Cas respecto a los valores pretratamiento en el grupo de pacientes que recibieron 60 mg/día (n = 5) o 30 mg/día (n = 17) de forma inicial o tras ajuste de la dosis de cinacalcet.

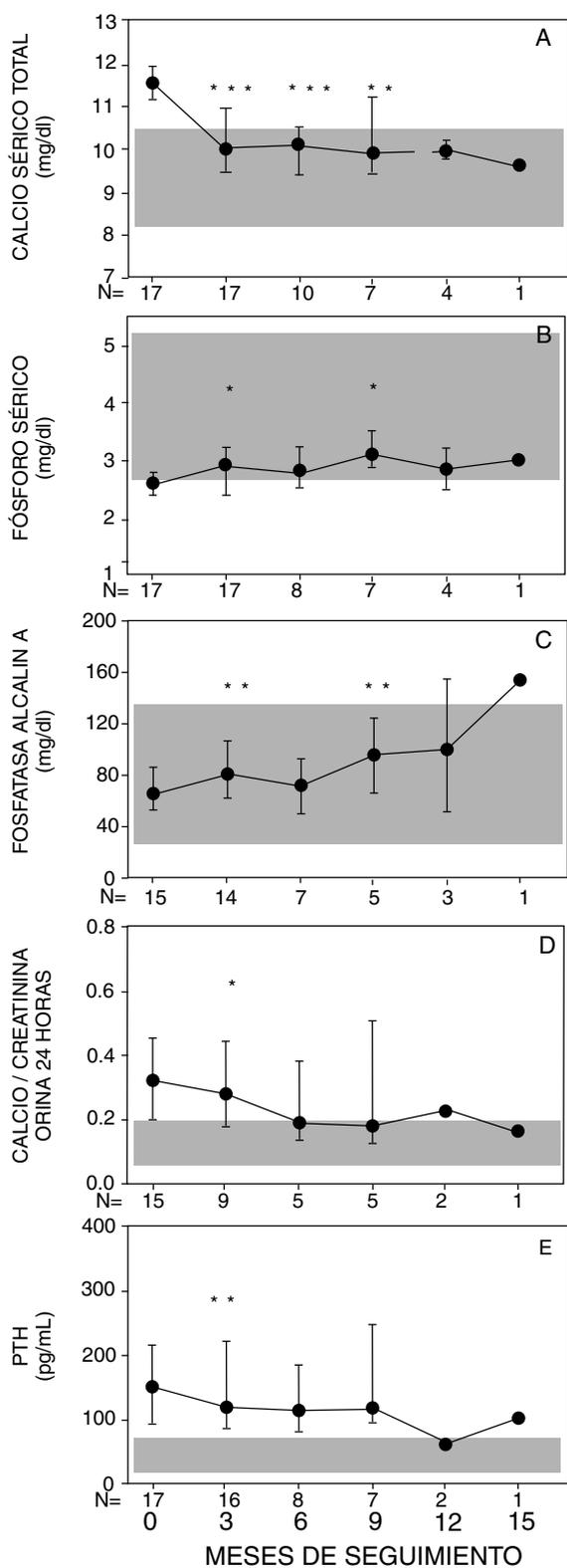


Figura 2 Respuesta bioquímica evolutiva a cinacalcet. Niveles medios de calcio sérico (A), fósforo sérico (B), fosfatasa alcalina (C), relación calcio/creatinina en orina (D) y PTHi intacta (E) antes y tras la administración de cinacalcet. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Se ha omitido el análisis comparativo de las variables correspondientes a los 12 y 15 meses por el escaso número de datos disponibles.

Discusión

En este trabajo recogemos nuestra experiencia con cinacalcet en pacientes con HPTP no subsidiarios de tratamiento quirúrgico. Queremos con ello contribuir al todavía escaso registro de casos publicados en pacientes con HPTP tratados con cinacalcet. Concretamente en nuestro país sólo recogemos dos publicaciones previas con 4 y 1 pacientes respectivamente^{6,7}. En su conjunto, nuestros resultados concuerdan con lo publicado, pero queremos resaltar la eficaz respuesta de la calcemia a dosis bajas de cinacalcet en una mayoría de pacientes.

Cinacalcet es una molécula con estructura de fenilalquilamina que modula de forma alostérica el CaSR situado en la célula principal de la glándula paratiroides; esto es, modifica el punto de ajuste de la PTH frente a los niveles de calcio extracelular incrementando la sensibilidad del CaSR^{8,9}, lo cual frena la secreción de PTH en las células paratiroides y, por tanto, consigue una reducción de la calcemia³. A nivel renal, la activación de CaSR bloquea la reabsorción tubular de calcio.

Cinacalcet se utiliza en la clínica a partir de 2005, en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica en diálisis. En lo que respecta al HPTP su indicación formal se reservaba para los raros casos debidos a un carcinoma paratiroideo.

Desde 2008 a estos supuestos clínicos se añaden los de los casos de HPTP en que, según sus niveles de calcio, estaría indicada la paratiroidectomía (según las principales guías de tratamiento) pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada⁵.

En este trabajo incluimos pacientes con HPTP que asocian comorbilidades que suponen un incremento inaceptable del riesgo quirúrgico/anestésico, casos persistentes tras una o varias cirugías infructuosas o pacientes que rechazan la opción quirúrgica. Con estos condicionantes es lógico que en muchos casos se trate de una población de edad avanzada y que en algunos casos se asocie cierto grado de insuficiencia renal crónica.

En concordancia con otros estudios¹⁰, se observó insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/ml) en una alta proporción de nuestros pacientes, la cual fue corregida en todos los casos de forma previa a la valoración inicial de los parámetros del metabolismo calcio-fósforo y a lo largo del estudio, por lo que las variaciones de dichos parámetros no se pueden atribuir parcialmente al déficit vitamínico.

La respuesta de la calcemia tras la administración de cinacalcet es de forma global muy consistente. En 2/3 de los pacientes se observó un descenso de calcio sérico mayor de 1,1 mg/dl y esta reducción fue mayor de 1,6 mg/dl en más de la mitad de los casos. Esto supuso, que se alcanzara el objetivo de una normalización de la calcemia ($< 10,5$ mg/dl en nuestro laboratorio) en cerca de un 80% de los pacientes, lo cual es concordante con los resultados de otros estudios¹¹. Es también importante destacar, que tras el ajuste inicial de cinacalcet, y una vez conseguidos niveles de calcio dentro de los objetivos, estos se mantuvieron estables durante la fase de seguimiento sin precisar posteriores ajustes de dosis del fármaco.

Este trabajo demuestra, que la dosis diaria de cinacalcet necesaria para normalizar la calcemia en pacientes

con HPTP es en muchos casos inferior a la señalada en los estudios previos. El hecho de que el fármaco estuviera inicialmente dirigido a la pacientes con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica, quizás haya influido en la recomendación general de pautas posológicas más agresivas, dado que el objetivo del tratamiento en estos casos es evitar el desarrollo de osteodistrofia renal mediante la reducción de la hipersecreción compensadora de PTH y de la hiperplasia glandular^{12,13}. Igualmente en los casos de HPTP debidos a carcinoma paratiroideo la dosis debe ser mayor dada la severidad de la hipercalcemia que presentan¹⁴. Sin embargo, el perfil del paciente con HPTP subsidiario de cinacalcet no suele presentar el grado de calcemia ni de PTH de los anteriores supuestos.

Es digno de destacar, que la mayoría de nuestros pacientes comenzaron con una dosis de 30 mg diarios de cinacalcet y en una importante proporción de los mismos esta dosis resultó suficiente para lograr la normalización de la calcemia. Si bien como grupo la respuesta fue mayor cuando se emplearon 60 mg/día divididos en dos dosis, de forma individual se obtuvieron reducciones similares con 30 mg/día, quizás reflejando la variabilidad de la sensibilidad intrínseca del CaSR al fármaco en cada paciente.

Tras cinacalcet, los niveles de PTH disminuyen respecto a valores basales, aunque no llegan a normalizarse. Esto se explica por el perfil farmacocinético del fármaco, que alcanza su concentración máxima plasmática entre las 2 y 6 horas después de la administración de la dosis y en este intervalo de tiempo es donde el impacto farmacodinámico sobre la PTH plasmática es máximo, con una reducción hasta un 60% de los valores pre-dosis¹⁵. En nuestro estudio, los parámetros bioquímicos se analizaron a primera hora de la mañana, lo que supone un intervalo de 10-12 horas tras la dosis previa de cinacalcet y por tanto la concentración plasmática de PTH no refleja el nadir de la misma, lo cual no impide que la calcemia permanezca estable a pesar de estas variaciones cíclicas de la PTH.

En este trabajo la calciuria disminuye tras cinacalcet de forma variable aunque en algunos pacientes se ha visto reducida de forma clara, lo que concuerda con otros estudios publicados¹⁶. Hay que tener en cuenta, que son varios los factores que condicionan la excreción urinaria de calcio en estos pacientes: por una parte, la reducción de la calcemia disminuye la carga filtrada por el glomérulo renal; por el contrario existe una menor reabsorción tubular de calcio, por la reducción parcial de la PTH y por la activación del CaSR renal promovida por cinacalcet.

De forma semejante a estudios previos, en este trabajo los niveles de fósforo se incrementan en respuesta a la administración de cinacalcet y se mantienen estables a lo largo del seguimiento.

La respuesta de los marcadores de formación, y especialmente los de resorción ósea tras cinacalcet no ha sido suficientemente estudiada y ofrece resultados poco concluyentes. En estudios previos se observa un incremento de la fosfatasa alcalina tras la administración del fármaco que sugiere un cierto estímulo del recambio óseo que podría inducir pérdida ósea a largo plazo¹⁷, si bien otros hipotetizan que las fluctuaciones diarias de PTH como consecuencia del perfil farmacodinámico de cinacalcet podrían tener un efecto anabólico similar a la administración diaria de PTH¹⁸. En nuestro estudio hemos analizado la fosfatasa alcalina

total y ésta muestra un discreto incremento a lo largo del seguimiento. En este trabajo no presentamos datos de la densidad mineral ósea (DMO) debido al corto tiempo medio de tratamiento de nuestros pacientes, aunque los datos relativos a los pacientes que tienen un seguimiento mayor de un año se muestran estables respecto a valores previos (datos no publicados).

La evolución de la DMO tras la administración de cinacalcet no muestra cambios según los datos disponibles de los diferentes estudios publicados². Esto constituye el principal punto negativo del fármaco en contraposición a la mejoría acumulativa de los índices densitométricos tras la paratiroidectomía¹⁹. En este sentido, se echa en falta la ausencia de datos sobre los efectos que pudiera proporcionar el tratamiento combinado con moduladores del CaSR y antiresortivos, bajo la hipótesis de que pudieran complementarse los efectos beneficiosos de ambos agentes por separado.

Por lo expuesto, cinacalcet no debería considerarse un tratamiento curativo al mismo nivel que la cirugía, pero sí una alternativa a la misma en casos donde está presente un riesgo elevado en función de las comorbilidades del paciente o donde la opción quirúrgica haya fracasado.

En pacientes con HPTP e hipercalcemia significativa, sin menospreciar el impacto óseo de la enfermedad, existe una morbilidad inherente a la propia hipercalcemia en las esferas cardiovascular, nefrológica y neuromuscular. Hasta la fecha no existen datos disponibles sobre el efecto que pudiera tener cinacalcet sobre estos aspectos, exceptuando algunos resultados no controlados basados en escalas sobre calidad de vida en pocos pacientes²⁰, pero sin duda pueden constituir un punto de apoyo fundamental al tratamiento farmacológico dirigido a la normalización de la calcemia, especialmente cuando la osteoporosis no sea la principal diana terapéutica.

Un aspecto que consideramos importante, es que muchos de los candidatos al tratamiento con cinacalcet son pacientes mayores con HPTP, que presentan una función glomerular defectuosa, y que pueden añadir a la hipersecreción autónoma de PTH la respuesta paratiroidea propia de la insuficiencia renal, agravando con ello la hipersecreción de PTH y el desarrollo de osteodistrofia. Además en estos pacientes es frecuente observar una agudización del fallo renal por fenómenos intercurrentes, lo que suele agravar una hipercalcemia previamente leve o moderada convirtiéndola en un desorden metabólico potencialmente mortal. En estos casos, la normalización de la calcemia con cinacalcet minimiza el desarrollo de esta grave complicación.

La tolerancia a dosis bajas de cinacalcet es francamente buena. En nuestra serie solamente hemos tenido que suspender el fármaco por intolerancia (astenia y mialgias) en una paciente. A parte de este caso, sólo en otros dos casos observamos efectos adversos de intensidad leve y transitorios consistentes en mareo, debilidad y parestesias. Frente a lo descrito previamente no hemos encontrado casos de náuseas o vómitos, lo cual atribuimos a la utilización de dosis bajas del fármaco en contraste con las empleadas en los estudios de búsqueda de dosis en pacientes con HPTP.

En conclusión, cinacalcet a dosis bajas puede normalizar la calcemia en pacientes con HPTP con un buen perfil de tolerancia y constituye una opción terapéutica en pacien-

tes seleccionados que presentan contraindicación o elevado riesgo quirúrgico y en casos de HPTP persistentes tras una cirugía infructuosa previa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;9:351–5.
2. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335–9.
3. Barman Balfour JA, Scott LJ. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs.* 2005;65:271–81.
4. Padhi D, Harris R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of cinacalcet hydrochloride. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:303–11.
5. EMEA. Mimpara (cinacalcet hydrochloride). Summary of product characteristics, 2009.
6. Iglesias P, Ais G, González A, Tajada P, Arévalo C, García C, et al. Acute and One-Year Effects of Cinacalcet in Patients With Persistent Primary Hyperparathyroidism After Unsuccessful Parathyroidectomy. *Am J Med Sci.* 2008;335:111–4.
7. Díaz Guardiola P, Vega Piñero B, Alameda Hernando C, Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Guijarro de Armas G. Primary hyperparathyroidism. An alternative to the surgery. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:132–5.
8. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366:575–80.
9. Goodman WG, Turner SA. Future role of calcimimetics in end-stage renal disease. *Adv Ren Replace Ther.* 2002;9:200–8.
10. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol.* 2008;63:506–13.
11. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometric outcomes in a five-years study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4860–7.
12. Dong BJ. Cinacalcet: An oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther.* 2005;27:1725–51.
13. Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, Yorioka N. Response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet depends on parathyroid size. *Nephron Clin Pract.* 2010;114:187–93.
14. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3803–8.
15. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135–41.
16. 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;88:5644–9.
17. Dvorak MM, Chen TH, Orwoll B, Garvey C, Chang W, Bikle DD, et al. Constitutive activity of the osteoblast Ca^{2+} -sensing receptor promotes loss of cancellous bone. *Endocrinology.* 2007;148:3156–63.
18. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med.* 2001;144:1434–41.
19. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1901–7.
20. Marocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernández-Cruz L, Orgiazzi J, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2766–72.