



ORIGINAL

## Evaluación retrospectiva de la efectividad y seguridad de cinacalcet para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario dependiendo del valor basal de paratohormona intacta<sup>☆</sup>

G. Mercadal Orfila<sup>\*</sup> e I. Blasco Mascaró

Departamento de Farmacia, Hospital Mateu Orfila, Maó-Menorca, España

Recibido el 2 de julio de 2010; aceptado el 25 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 22 de abril de 2011

### PALABRAS CLAVE

Cinacalcet;  
Hiperparatiroidismo  
secundario;  
Diálisis

### Resumen

**Objetivo:** Cinacalcet es un calcimimético recomendado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes en diálisis.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de cinacalcet comparando pacientes con PTHi basal > 300 pg/ml vs. PTHi < 300 pg/ml.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de pacientes en tratamiento con cinacalcet 30 mg/día desde enero de 2008 a enero de 2009.

Estudiamos 26 pacientes, 15 PTHi > 300 pg/ml y 11 PTHi < 300 pg/ml.

La variable principal de eficacia fue la reducción entre el valor basal y final de PTHi (4 meses).

Como variables secundarias se registró la reducción entre valor basal y final de calcio, fósforo, CaxP, y porcentaje de pacientes con reducción de PTHi superior al 30%.

La seguridad se evaluó por los efectos secundarios más frecuentes y nivel de calcio < 8,6 mg/dl.

**Resultados:** Los pacientes con PTHi > 300 presentaron diferencias estadísticamente significativas entre valor basal y final de PTH (563,49 ± 286,88 pg/ml vs. 315,15 ± 201,948 pg/ml; p = 0,017) y calcio (9,1 ± 1,77 mg/dl vs. 8,15 ± 1,2 mg/dl; p = 0,02). No hubo diferencias en los pacientes con PTHi < 300 pg/ml. Se observó reducción de más del 30% de la PTHi basal en el 60% de pacientes con PTHi basal > 300 pg/ml, y en el 27,3% de los que tenían PTHi basal < 300 pg/ml (p = 0,098). No se reportó intolerancia gastrointestinal.

**Conclusión:** Cinacalcet es un fármaco efectivo y seguro en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes dializados, con valores basales de PTHi > 300 pg/ml.

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

<sup>☆</sup> Este trabajo fue presentado como comunicación póster en el 44th ASHP Midyear Clinical Meeting celebrado del 6-9 de diciembre de 2009 en Las Vegas.

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gabriel.mercadal@hgmo.es](mailto:gabriel.mercadal@hgmo.es) (G. Mercadal Orfila).

**KEYWORDS**

Cinacalcet;  
Secondary  
hyperparathyroidism;  
Dialysis

## Retrospective assessment of effective and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism depending on basal iPTH level

**Abstract**

**Objective:** Cinacalcet is a calcimimetic agent, recommended for treating refractory secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis.

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of cinacalcet, comparing patients with baseline iPTH > 300 pg/ml with those with iPTH < 300 pg/ml.

**Method:** Observational retrospective study of patients being treated with cinacalcet 30 mg/day from January 2008 to January 2009.

We studied 26 patients, 15 with iPTH > 300 pg/ml and 11 with iPTH < 300pg/ml.

The primary efficacy outcome was that there was a reduction between baseline and final iPTH (4 month). The secondary efficacy outcome were the reduction between basal and final calcium, phosphorus, Ca x P, and the percentage of patients with an iPTH decrease > 30%. The safety was evaluated based on the most frequent adverse effects and the levels of serum calcium < 8.6 mg/dl.

**Results:** Patients with initial iPTH > 300 had significant differences before and after cinacalcet treatment in iPTH (563.49 + 286.88 pg/ml vs 315.15 + 201.948 pg/ml;  $P = .017$ ) and serum calcium (9.1 + 1.77 mg/dl vs 8.15 + 1.2 mg/dl;  $P = .02$ ). There were no significant differences in patients with initial iPTH < 300 pg/ml. A decrease greater than 30% from baseline iPTH was observed in 60% of patients with baseline iPTH > 300pg/ml, and only in 27.3% of those with basal iPTH < 300 pg/ml ( $P = .098$ ). Patients did not show gastric intolerance.

**Conclusions:** Cinacalcet is an effective and safe drug for controlling secondary hyperparathyroidism in dialysis, mainly when it is used in patients with baseline iPTH > 300 pg/ml.

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

## Introducción

Osteodistrofia renal ha sido un término empleado tradicionalmente para referirse a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1</sup>.

La alteración óseo-mineral asociada a la ERC integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC.

Se manifiesta por una, o la combinación de las siguientes manifestaciones:

1. Alteraciones del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D.
2. Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
3. Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

El hiperparatiroidismo secundario (HPS) a la insuficiencia renal da lugar a hiperfosfatemia e hipercalcemia, debido al recambio óseo, dando lugar a calcificación vascular activa.

El aumento de la PTH y las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo se relacionan con una elevada mortalidad en pacientes en diálisis<sup>2,3</sup>, sobre todo de tipo cardiovascular, con calcificaciones vasculares en aorta, carótidas y arterias coronarias, válvulas cardíacas y músculo cardíaco<sup>4</sup>.

De acuerdo con las «Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes

con enfermedad renal crónica», se deben controlar los niveles de P y Ca, así como los niveles de PTH, dada su relación con la mortalidad<sup>1</sup>.

Los niveles de PTH (con relación a los de calcio y fósforo) son considerados un buen marcador (al menos el mejor disponible) de la enfermedad ósea subyacente, evitándose así la necesidad de recurrir a la biopsia ósea diagnóstica en la mayoría de las situaciones. Niveles altos de PTH son específicos de enfermedad ósea de alto remodelado, concretamente la osteitis fibrosa o forma mixta; y excluyen prácticamente la enfermedad de bajo remodelado con una elevada especificidad<sup>5</sup>.

Ello se aborda por medio de aporte de vitamina D (calcitriol), análogos de vitamina D (paracalcitol), captadores de fósforo (sevelamer) y cinacalcet como calcimimético.

En el caso de cinacalcet, se posiciona su utilización, en pacientes en estadio de ERC 5D, es decir, en pacientes que ya necesitan diálisis. El objetivo será mantener la PTHi entre 150-300 pg/ml.

Cinacalcet se une al receptor del calcio de la glándula paratiroidea, y lo modifica alostéricamente de manera que lo hace más sensible a las acciones del calcio extracelular<sup>6</sup>, y reduce de una forma significativa los niveles de PTH, con una reducción simultánea del calcio y fósforo.

La disminución de la PTH con cinacalcet es rápida y transitoria con un efecto máximo después de las 4h seguido de un retorno lento hacia los niveles previos a la administración del fármaco<sup>1</sup>.

Entre los efectos secundarios, destacan la intolerancia gastrointestinal que en algunos casos ha obligado a suspender el fármaco y la aparición de hipocalcemia. No se ha demostrado ninguna interacción entre cinacalcet

e inhibidores de la bomba de protones o captores del fósforo<sup>6</sup>.

En los pacientes que reciben cinacalcet, se deben realizar controles frecuentes de calcio, sobre todo al inicio de la medicación, ajustando los captores del fósforo, y asociando al tratamiento metabolitos o análogos de vitamina D o AsRVD si fuera necesario<sup>1</sup>.

La guía de la SENEPRO<sup>1</sup> recomienda:

- No iniciar el tratamiento con cinacalcet en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad ( $< 8,4$  mg/dl).
- En pacientes en diálisis, se podría considerar utilizar cinacalcet si la PTHi es inferior a 300 pg/ml, siempre y cuando el producto CaxP esté elevado.
- La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día, que deberá ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día. En caso de necesidad de usar dosis menores, se ha usado la administración del fármaco cada 48 h aunque no existe experiencia documentada al respecto. Otras dosis intermedias se consiguen con la administración de dosis diferentes (por ejemplo, 60-30 mg a días alternos corresponderían a una dosificación de 45 mg/día).
- Los niveles de PTH se han de evaluar al menos 12 h después de la ingesta del fármaco.
- Con cada ajuste de dosis, debe determinarse el calcio sérico semanalmente. En caso de producirse hipocalcemia (cifras inferiores a 7,5 mg/dl), se aconseja asociar o aumentar dosis de vitamina D (metabolitos o análogos de vitamina D), reducir la dosis del cinacalcet o interrumpir su administración.

Por su parte, la guía NICE<sup>4</sup> (National Institute for Health and Clinical Excellence) establece que el tratamiento deber monitorizarse regularmente, y que debe continuarse sólo si la PTH se ha reducido más de un 30% en 4 meses de tratamiento, incluyendo las escaladas de dosis pertinentes.

Cabe destacar también las recientes aportaciones de la guía KDIGO 2009<sup>5</sup>, que establecen que en pacientes con ERC estadio 5D se debería mantener los valores de PTHi en un rango de aproximadamente de dos a nueve veces los valores normales superiores.

En nuestro centro la utilización de cinacalcet no se ajustaba totalmente a dichas recomendaciones, dado que se utilizaba también en pacientes con niveles de PTH  $< 300$  pg/ml y producto CaxP  $< 50$ . Por ello, el objetivo del trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad de cinacalcet en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes dializados, comparando los pacientes en función de si al inicio del tratamiento estaban en niveles de PTH por encima o por debajo de 300 pg/ml.

## Material y métodos

Estudio observacional de cohorte retrospectivo en pacientes en diálisis, de más de 18 años, de ambos sexos, con hiperparatiroidismo secundario moderado o grave, en tratamiento con cinacalcet 30 mg/día desde enero de 2008 a enero de 2009. Se estudiaron todos los pacientes que cumplían dichos criterios.

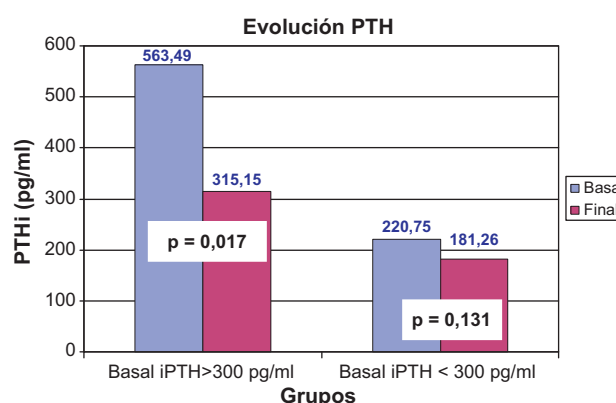


Figura 1 Evolución de la PTH.

Se registró la edad, sexo, valores de Ca, P, PTH iniciales y a los 4 meses de tratamiento.

Todos los datos fueron obtenidos a través del aplicativo de historia clínica informatizada.

La variable principal de eficacia fue la reducción del nivel de PTH entre el valor basal y final, estratificando los pacientes en función de si el valor basal al inicio de tratamiento con cinacalcet era superior o inferior a 300 pg/ml. Dicho parámetro es la variable principal de estudio por la importancia fisiopatológica que tienen niveles elevados de PTH, como hemos comentado en la introducción.

Las variables de eficacia secundarias fueron la reducción entre el valor basal y final de Ca sérico ajustado por albúmina, P, producto CaxP, y el porcentaje de pacientes con reducción de PTH superior al 30%.

La seguridad se evaluó interrogando sobre los efectos secundarios más frecuentes de cinacalcet (intolerancia gástrica, náuseas, vómitos e hipocalcemia).

El análisis estadístico se llevó a cabo con una prueba Wilcoxon test para evaluar las diferencias antes y después de los valores de los parámetros estudiados, presentados como media más desviación estándar.

Las diferencias de porcentaje se analizaron con una prueba ji cuadrado, mediante el aplicativo SPSS (v12.0). Se determinó un nivel de confianza del 95%, por lo que se consideraron estadísticamente significativas, las diferencias encontradas si  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se seleccionaron 26 pacientes, 15 con PTH  $> 300$  pg/ml (edad media:  $71 \pm 14,73$ ; 53,3% mujeres, 46,7% hombres) y 11 con PTH  $\leq 300$  pg/ml (edad media:  $67,27 \pm 10,9$ ; 27,23% mujeres, 72,7% hombres).

Los pacientes con PTH  $\geq 300$  presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor basal y final de PTH ( $563,49 \pm 286,88$  pg/ml vs.  $315,15 \pm 201,948$  pg/ml;  $p = 0,017$ ) y Ca ( $9,1 \pm 1,77$  mg/dl vs.  $8,15 \pm 1,2$  mg/dl;  $p = 0,02$ ) (figs. 1 y 2).

La comparación entre los valores basales y finales de P ( $4,6 \pm 1,28$  mg/dl vs.  $4,953 \pm 1,15$  mg/dl,  $p = 0,320$ ), albúmina ( $4,5 \pm 0,25$  g/dl vs.  $4,48 \pm 0,28$  g/dl,  $p = 0,972$ ) y producto CaxP ( $41,8 \pm 15,9$  vs.  $39,6 \pm 8,14$ ,  $p = 0,73$ ), no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

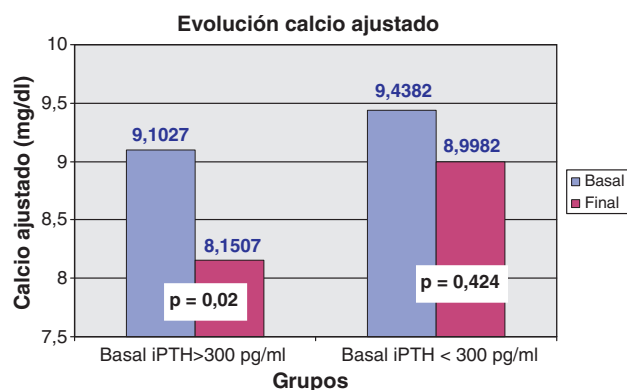


Figura 2 Evolución del calcio ajustado.

No hubo diferencias entre el valor basal y final de ninguna de las variables registradas, en los pacientes con PTH < 300 pg/ml (figs. 1 y 2).

Se observó una reducción de más del 30% entre el valor basal y final de PTH en el 60% de pacientes con PTH > 300 pg/ml, y en el 27,3% de aquellos con PTH ≤ 300 pg/ml (p=0,098) (fig. 3).

De acuerdo con los registros informáticos de las visitas de seguimiento, ningún paciente refirió molestias gastrointestinales, y se observó hipocalcemia asintomática (Ca ≤ 8,6 mg/dl) en el 60% de los pacientes con PTH > 300 pg/ml, y en el 45% de los pacientes con PTH ≤ 300 pg/ml. Esta diferencia no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (p=0,462). En ninguno de dichos casos hubo modificación de dosis de cinacalcet.

## Discusión

Sabemos que los calcimiméticos ayudan a prevenir el desarrollo de osteodistrofia renal, aumentan la densidad

ósea y participan en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con HPS; reducen el riesgo de fracturas óseas, paratiroidectomías, hospitalizaciones, menos dolor, mayor mejoría física, además de la comodidad de la vía oral<sup>7</sup>.

La eficacia y seguridad de cinacalcet en el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario han sido demostradas en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, cuyo objetivo primario fue la proporción de pacientes con PTH < 250 pg/ml<sup>8,9</sup>.

En ambos estudios se obtuvieron porcentajes de respuesta muy elevados (39-43%) respecto a placebo (5-7%).

En pacientes con HPS severo es en los que se obtienen mayores tasas de respuesta, y es en este grupo de pacientes en el que las guías recomiendan su utilización.

No obstante, se ha evidenciado que la administración de cinacalcet en pacientes con HPS leve o moderado, con niveles de PTH bajos, conlleva un incremento del porcentaje de pacientes que consiguen los niveles deseados (< 300 pg/ml) necesitando menor dosis del fármaco, pudiéndose emplear en la prevención del HPS siempre y cuando los niveles de Ca y P no sean bajos<sup>10</sup>.

En el estudio presentado, en uno de los grupos estudiados, se utilizó cinacalcet en pacientes con niveles iniciales medios de PTH de 220 pg/ml, y producto CaxP 40,6. Es decir, en pacientes que según las recomendaciones de las guías tanto nacionales (SENFRO)<sup>1</sup> como internacionales (NICE, K/DOQI)<sup>4,11</sup>, no correspondería todavía iniciar tratamiento.

Al analizar los datos corroboramos cómo la utilización de cinacalcet en ese subgrupo de pacientes no conseguía los objetivos terapéuticos que se persiguen con el tratamiento de cinacalcet. Es decir, no se redujo de forma estadísticamente significativa ninguna de las variables registradas, y sólo en el 27,3% de pacientes con PTH ≤ 300 se redujo > 30% el valor inicial de PTH. No obstante, el bajo poder estadístico, y la muestra limitada de pacientes, no permitió

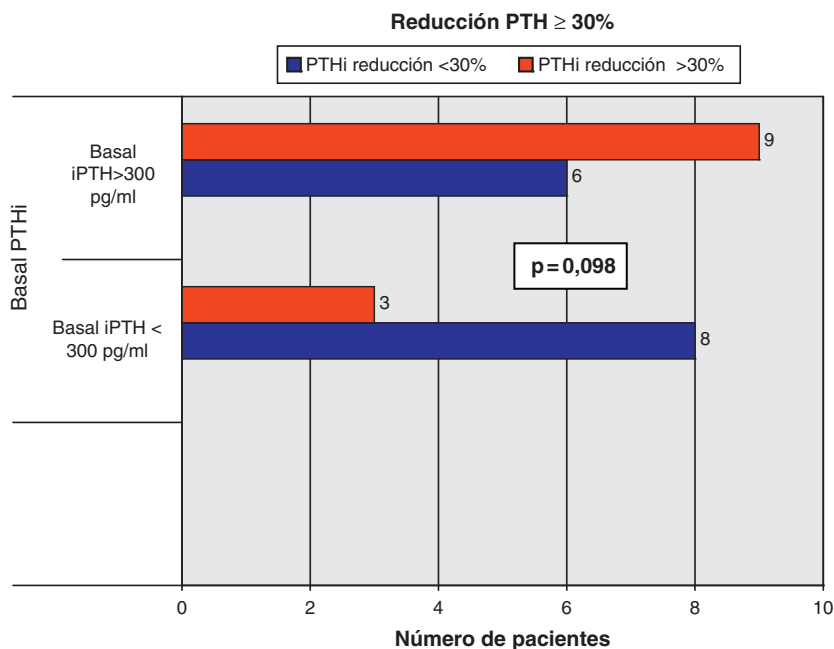


Figura 3 Número de pacientes con reducción de PTH > 30% o < 30%.

mostrar diferencias estadísticamente significativas en esta última variable, entre los 2 grupos estudiados según valor inicial de PTH.

Por otra parte, de acuerdo con las recomendaciones de la KDIGO de 2009<sup>5</sup>, se sugiere que cuando los valores de PTH caigan por debajo de dos veces los valores superiores normales, el uso de calcitriol, análogos de la vitamina D y/o los calcimiméticos deben ser reducidos o suspendidos, lo cual también viene a optimizar la utilización de dichos agentes, y a utilizarlos de manera eficiente.

Además, debemos recordar que se trata de un tratamiento de elevado coste (2.427,25 €/paciente/año) (dato obtenido de GAI: Sistema de información de la prestación farmacéutica. Catálogo corporativo IB Salut).

En el estudio que presentamos, son 11 pacientes en los que se utilizó el fármaco fuera de las recomendaciones de las guías, suponiendo un coste total anual de 26.699,75 €, sin obtenerse un beneficio en las variables estudiadas.

Cabe matizar que se trata de variables intermedias o subrogadas, con las limitaciones que ello comporta, y cabría en futuros estudios valorar si en pacientes con PTH < 300 pg/ml se obtienen beneficios en otras variables, como el dolor, riesgo de fractura, hospitalizaciones, etc., que pudieran justificar su uso.

Además, el estudio de Arenas et al<sup>12</sup> posiciona cinacalcet como tratamiento coste-efectivo en el HPS severo, donde cinacalcet permitió, respecto al tratamiento estándar, un ahorro en medicación concomitante (sevelamer, vitamina D e hidróxido de aluminio). Concretamente, cinacalcet permitía una consecución de los objetivos de calcio, fósforo y producto calcio-fósforo en su conjunto más coste-efectiva (2.164,2 € vs. 2.684,8 €).

Por tanto, es fundamental un correcto posicionamiento terapéutico de los medicamentos, y más aún en el contexto actual en el que es necesario asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario en España.

Por ello, creemos que es importante llevar a cabo estudios de utilización de medicamentos, con tal de posicionar los fármacos en el lugar en que sean más eficientes.

En el caso que analizamos, teniendo en cuenta las limitaciones de la muestra estudiada, podemos concluir que cinacalcet es una opción de tratamiento efectiva y segura, principalmente cuando se utiliza en pacientes con valores de PTH  $\geq$  300 pg/ml.

Por tanto, nuestros datos sugieren que la utilización de cinacalcet en HPS es más eficiente, si se utiliza en este último grupo de pacientes.

A partir de este estudio, se acordó con el servicio de nefrología que se utilizaría cinacalcet en pacientes con PTHi  $\geq$  300 pg/ml, con tal de usar dicho fármaco de la forma más eficiente posible, dado que se trata de un tratamiento de elevado coste.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Sociedad Española de Nefrología. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica [consultado 24/04/2010]. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=4182008>.
2. Block G, Klassen P, Lazarus J, Ofsthun N, Lowrie E, Chertow G. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208–18.
3. Young E, Albert J, Satayathum S, Goodkin D, Pisoni R, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67:1179–87.
4. NICE technology appraisal guidance 117. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end stage renal disease on maintenance dialysis therapy [consultado 14/03/2010]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&oi=116072007>.
5. Group KDIGO-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;113:S1–130.
6. Cinacalcet. Informe EPAR Agencia Europea del Medicamento (EMA) [consultado 24/04/2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mimpara/emea-combined-h570es.pdf2004>.
7. 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 International*. 2005;68:1793–800.
8. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:800–7.
9. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350:1516–25.
10. Frazao JM, Messa P, Cunningham J, Evenepoel P, Shahapuni I, Urena P, et al. Early use of cinacalcet (MIMPARA (R)/SENSIPAR (R)) in dialysis patients enables greatest achievement of NKF-KDOQI (TM) treatment targets for bone metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:8–9.
11. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(Suppl 3):S1–201.
12. Arenas M, Rebollo P, Alvarez-Ude F, Prieto L, Gil M, Malek T, et al. [Is Cinacalcet a cost-effective treatment in severe secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis?]. *Nefrología*. 2008;28:511–6.