



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Avaluació de l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet en pacients amb malaltia renal crònica i hiperparatiroidisme secundari sense tractament renal substitutiu

Ariadna Pérez Ricart



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ
Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
i Fisicoquímica

AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT I LA SEGURETAT DEL CINACALCET EN
PACIENTS AMB MALALTIA RENAL CRÒNICA I HIPERPARATIROIDISME
SECUNDARI SENSE TRACTAMENT RENAL SUBSTITUTIU

Ariadna Pérez Ricart

2017

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

Programa de doctorat: Recerca, desenvolupament i control de medicaments

AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT I LA SEGURETAT DEL CINACALCET EN
PACIENTS AMB MALALTIA RENAL CRÒNICA I HIPERPARATIROIDISME
SECUNDARI SENSE TRACTAMENT RENAL SUBSTITUTIU

Memòria presentada per Ariadna Pérez Ricart per optar al títol de doctora per la
Universitat de Barcelona

Directors de la tesi:

Dr. José Bruno Montoro Ronsano

Dr. Josep Maria Suñé Negre

Tutor:

Dr. Josep Maria Suñé Negre

Doctoranda:

Ariadna Pérez Ricart

Ariadna Pérez Ricart

2017

AGRAÏMENTS

Aconseguir realitzar aquesta tesi doctoral ha requerit d'ajuda, col·laboració i acompanyament en aquest llarg procés. El meu agraïment a tots els que d'alguna manera hi han contribuït:

En primer lloc, el meu agraïment molt especial als meus directors de tesi, els doctors José Bruno Montoro Ronsano i Josep Maria Suñé Negre.

Al Dr. José Bruno Montoro Ronsano per la seva paciència, per la seva guia, per les seves aportacions, pel seu temps, per poder comptar sempre amb ell en qualsevol dubte i per fer-me veure les possibilitats de recerca més enllà d'unes dades.

Al Dr. Josep Maria Suñé Negre pel seu interès, per la seva ajuda, pel seu suport i ànims i pel temps dedicat a aquest treball.

A la Dra. Maria Galicia Basart i al Dr. Alfons Segarra Medrano, del Servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, per facilitar les dades dels seus pacients, pel seu interès i la seva col·laboració.

Al Servei de Farmàcia de l' Hospital Universitari Vall d'Hebron, i al seu Cap de Servei el Dr. Julio Martínez Cutillas. Al Servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari Vall d' Hebron, i al seu Cap de Servei el Dr. Daniel Serón Micas.

Al Servei de Farmàcia de l' Hospital Universitari de Bellvitge, al seu Cap de Servei el Dr. Ramon Jódar Masanés, i també a la Dra. Dolors Comas Sugrañes per la seva col·laboració. Al Servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge, i al seu Cap de Servei, el Dr. Josep Maria Cruzado Garrit.

Al Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, per la Beca atorgada a aquest projecte en el curs 2014-2015.

Als amics i companys,

A la meva família,

A tots, moltes gràcies!

El coneixement no és un vas que s'omple,

sinó un foc que s'encén

Plutarc (45-120 dC)

A la meva família

INDEX

<i>Abreviatures</i>	VII
JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	11
1.INTRODUCCIÓ	17
1.1.Malaltia renal crònica	19
1.1.1.Epidemiologia	19
1.1.2.Fisiopatologia	20
1.1.3.Definició i classificació	23
1.1.4.Estimació de la TFG	26
1.1.5.Signes i símptomes	28
1.1.6.Complicacions	29
1.1.7.Tractament	30
1.2.Regulació de l'homeòstasi del calci i del fosfat	33
1.2.1.Homeòstasi del calci i del fosfat	34
1.2.1.1.Calci	34
1.2.1.2.Fosfat	36
1.2.2.Conseqüències de les alteracions de l'homeòstasi del calci i del fosfat	39
1.2.3.Regulació de l'homeòstasi del calci-fosfat	42
1.2.3.1.Hormona paratiroïdal	43
1.2.3.1.1.Síntesi i secreció de la PTH	43
1.2.3.1.2.Regulació de la síntesi i secreció de la PTH	44
1.2.3.1.2.1.Calci	44
1.2.3.1.2.2.Fosfat	45
1.2.3.1.2.3.Vitamina D	46
1.2.3.1.2.4.FGF-23	46
1.2.3.1.2.5.Altres	46
1.2.3.1.3.Accions de la PTH	48
1.2.3.2.Vitamina D	49

1.2.3.3.Factor de creixement de fibroblasts-23	51
1.2.3.4.Calcitonina	53
1.2.4.Regulació de l'homeòstasi del calci i del fosfat. Resum	54
1.3.L'hiperparatiroidisme secundari a malaltia renal crònica	56
1.3.1.Fisiopatologia	56
1.3.2.Conseqüències de l'HPTS	59
1.3.2.1.Alteracions del remodelat ossi	59
1.3.2.2.Alteracions cardiovasculars	61
1.3.3.Evolució dels paràmetres bioquímics en l'HPTS	63
1.3.4.Diagnòstic de l'HPTS	64
1.3.5.Tractament de l'HPTS	66
1.3.5.1.Reducció del fosfat de la dieta	66
1.3.5.2.Quelants del fòsfor	66
1.3.5.3.Vitamina D i anàlegs	67
1.3.5.4.Calcimimètics	68
1.3.5.5.Paratiroidectomia	69
1.3.5.6. Injecció local d'etanol i derivats de la vitamina D	69
1.4.El cinacalcet	70
1.4.1.Indicacions aprovades	70
1.4.2.Mecanisme d'acció	70
1.4.3.Dosi, farmacocinètica i farmacodinàmia	71
1.4.4.Reaccions adverses	72
1.4.5.Evidència disponible del cinacalcet	74
1.4.5.1.Pacients en tractament amb hemodiàlisi	74
1.4.5.2.Pacients sense tractament amb hemodiàlisi	74
2.OBJECTIUS	77
2.1.Objectiu principal	79
2.2.Objectius secundaris	79

3.MATERIAL I MÈTODES	81
3.1.Característiques de l'estudi	83
3.2.Identificació dels pacients	83
3.2.1.Criteris d'inclusió	84
3.2.2.Criteris d'exclusió	85
3.2.3.Informació recollida	85
3.2.4.Justificació de les variables previstes a recollir	86
3.2.5.Justificació d'altres aspectes	87
3.3.Descripció del seguiment	88
3.4.Estudi d'extensió	89
3.5.Variables clíniques analitzades	90
3.6.Valors de referència utilitzats	91
3.7.Criteris utilitzats per a l'anàlisi de les variables	92
3.8.Anàlisi estadística	92
3.8.1.Anàlisi descriptiva	92
3.8.2.Anàlisi inferencial	92
3.8.2.1.Efectivitat	92
3.8.2.2.Seguretat	93
3.8.3.Estratificació dels pacients	93
4.RESULTATS	97
4.1.Resultats a curt termini. Estudi a 12 mesos	99
4.1.1.Descriptiva de la població	99
4.1.2.Efectivitat	105
4.1.3.Seguretat	109
4.2.Resultats a llarg termini. Estudi a 36 mesos	113
4.2.1.Pacients perduts per al seguiment	113
4.2.2.Descriptiva de la població	114
4.2.3.Efectivitat	118
4.2.4.Seguretat	120

5.DISCUSSIÓ	127
5.1.Consideracions prèvies	129
5.2.Efectivitat i seguretat a curt termini	131
5.3.Efectivitat i seguretat a llarg termini	140
5.4.Aportacions i incerteses	142
5.5.Limitacions de l'estudi	143
6.CONCLUSIONS	147
7.BIBLIOGRAFIA	153
<u>ANNEX</u>	169
Annex 1: Resum dels estudis amb cinacalcet en pacients no dialitzats	i
Annex 2: Evidència generada	v

ABREVIATURES

AA	Aminoàcids
ADN	Àcid desoxiribonucleic
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AR	Alt Remodelat ossi
BR	Baix Remodelat ossi
CV	Cardiovascular
CAP	Centre d'Atenció Primària
CaSR	Receptor sensible al calci
CG	Crookoft-Gault
CMLLV	Cèl·lules de la Musculatura Llisa Vascular
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CTr	Receptor de la calcitonina
CYP	Citocrom P
DBP	Proteïna d'unió de la vitamina D
IDMS	Espectrometria de masses per dilució isotòpica
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FGF-23	Factor de creixement de fibroblasts-23
FGFR	Receptor del Factor de creixement de fibroblasts-23
HUB	Hospital Universitari de Bellvitge
HPTS	Hiperparatiroidisme secundari
HUVH	Hospital Universitari Vall d'Hebron
JSDT	Japanese Society of Dialysis and Transplant
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMO-MRC	Malaltia Mineral Òssia associada a Malaltia Renal Crònica
mRNA	Àcid ribonucleic missatger
MOA	Malaltia Òssia Adinàmica
MRC	Malaltia Renal Crònica
Na	Sodi
NKF/K-DOQI	National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

PDIT	Injecció local percutània de vitamina D
PEIT	Injecció local percutània d'etanol
PTH	Hormona paratiroïdal o parathormona
PTHpr	Proteïna relacionada amb la PTH
PTH-R	Receptor de la PTH
SEN	Sociedad Española de Nefrología
TFG	Taxa de Filtració Glomerular
TR	Trasplantament Renal
TRS	Teràpia Renal Substitutiva
UDA	Unitat de Dispensació Ambulatòria
VDR	Receptor de la Vitamina D
VDRE	Element de resposta de la vitamina D

JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

Actualment, l'evidència científica constitueix l'element principal sobre el qual es basa l'ús dels medicaments. En algunes ocasions, els laboratoris farmacèutics inicien un procés actiu per al reconeixement legal de l'eficàcia i seguretat dels seus medicaments per part de les agències reguladores, com l'*Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios* (AEMPS), l'*European Medicines Agency* (EMA) o la *Food and Drug Administration* (FDA). El reconeixement legal culmina, en cas positiu, amb l'aprovació de l'ús del medicament per a una indicació, és a dir, per a una patologia, circumstàncies i grup de pacients en concret.

L'evidència científica utilitzada en la majoria dels casos, sol correspondre a estudis tipus assaig clínic, on s'avalua l'ús del/s medicament/s en situacions controlades i pacients seleccionats. En la pràctica clínica, els pacients presenten múltiples comorbiditats i factors de confusió que no es tenen en compte en els assajos clínics, ús del/s medicament/s en edats extremes de la vida o elements com falta d'adherència al tractament condicionats o no per l'aparició d'efectes adversos de diversa gravetat. Tots aquests condicionants que apareixen a la pràctica clínica poden afectar a l'eficàcia del/s medicament/s obtinguda en els assajos clínics.

Desgraciadament, les indicacions aprovades solen fer referència a patologies o circumstàncies majoritàries o d'on es pot obtenir, a priori, un rendiment econòmic més important. És per això que, un cop un medicament està aprovat en una determinada indicació, és habitual el seu ús en patologies o circumstàncies similars, avaluant per extrapol·lació la seva eficàcia i seguretat. D'aquesta manera, els diferents medicaments són també utilitzats en les anomenades indicacions no aprovades, fora de fitxa tècnica o *off label*.

En un principi, la resposta del/s medicament/s en aquestes situacions és incerta. Per aquesta falta d'informació, es sol reservar el seu ús en pacients determinats, especialment en aquells que no responen al tractament habitual. Però, justament per aquest ús reduït, sovint acaben sent situacions poc estudiades amb reduïda evidència científica, el que perpetua la incertesa sobre el seu ús. Malgrat que el nombre de pacients pugui ser reduït, aquesta evidència científica és essencial, no només perquè aquesta informació pugui motivar la creació d'una nova indicació aprovada del medicament per part de les Agències Reguladores, sinó per tal que els professionals sanitaris puguin decidir si continuar o no utilitzant aquest/s medicament/s en aquestes situacions concretes.

El cinacalcet és un clar exemple del mencionat anteriorment. Una de les seves indicacions aprovades és el tractament de l'hiperparatiroidisme secundari (HPTS) a malaltia renal crònica (MRC) en pacients sotmesos a hemodiàlisi. L'HPTS es caracteritza per l'elevació persistent de la parathormona (PTH) per sobre dels nivells normals. Com a conseqüència, s'incrementa el risc de fractures òssies i de morbi-mortalitat cardiovascular. Tanmateix, l'elevació dels nivells de PTH és un procés progressiu i paral·lel a la disminució de la funció renal. En aquest context, es considera que una disminució dels valors de la PTH, juntament amb la resta de paràmetres bioquímics alterats, comporta una millora en la morbi-mortalitat i en la qualitat de vida dels pacients amb MRC.

Per això, des de les diferents guies de pràctica clínica, recomanen iniciar tractament en estadis previs a l'hemodiàlisi, amb quelants del fosfat i vitamina D. Tanmateix, els pacients presenten diferents graus d'HPTS i una part no respon al tractament estàndard. Davant d'aquesta circumstància, en que fisiopatològicament l'única diferència entre els pacients amb o sense diàlisi és el grau evolutiu de l'HPTS i de deteriorament renal, i, tenint en compte l'eficàcia i l'eficiència demostrada del cinacalcet en pacients en hemodiàlisi, l'ús del cinacalcet en pacients sense diàlisi estaria justificat. Però justament aquestes diferències podrien modificar l'eficàcia i/o seguretat del cinacalcet en pacients no dialitzats. Per això, és important obtenir evidència científica sobre el comportament del cinacalcet en aquest grup de població.

De fet, en un assaig clínic el cinacalcet va mostrar eficàcia en pacients no dialitzats, tot i que també va mostrar un comportament diferent en l'àmbit de la seguretat respecte els pacients en hemodiàlisi. A la pràctica clínica, els resultats en pacients sense diàlisi recolzen la capacitat del cinacalcet en la reducció dels valors de PTH mentre que mostren variabilitat en quan a la seguretat. Els estudis disponibles, però, presenten globalment dues limitacions. D'una banda, el tamany mostrat reduït en els estudis observacionals i, de l'altre, el seguiment a curt termini, habitualment fins a 12 mesos de tractament.

Per tal d'aportar més informació sobre l'eficiència i la seguretat del cinacalcet, en pacients amb hiperparatiroidisme secundari a malaltia renal crònica sense teràpia renal substitutiva ni trasplantament renal, era necessari realitzar el present estudi multicèntric, observacional i retrospectiu.

1.INTRODUCCIÓ

1.1.LA MALALTIA RENAL CRÒNICA

1.1.1.Epidemiologia

La malaltia renal crònica (MRC o CKD, en anglès) és un problema de salut, d'incidència i prevalença en augment¹. Amb l'envelliment, hi ha un procés natural de deteriorament de la funció renal. En determinats individus, aquest deteriorament apareix prematurament o bé més ràpid del previst, i és aleshores quan es parla de MRC².

A nivell mundial, s'estima que la MRC afecta a un 5-10% de la població³. Segons l'*Estudio Epidemiològic de la Insuficiència Renal en España* (EPIRCE), a Espanya, un 9,24% de la població adulta pateix algun grau de MRC, i el 6,8% (Interval de confiança [IC]95% 5,4-8,2%) presenta taxes de filtració glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,723 m². Aquesta prevalença s'incrementa de manera progressiva amb l'edat, situant-se en un 3,3% entre la població de 40 a 64 anys⁴, en un 22% en pacients més grans de 64 anys i en un 40% en pacients més grans de 80 anys¹. L'estadi de MRC més prevalent és l'estadi 3a (5,4%), seguit per l'estadi 3b (1,1%), l'estadi 4 (0,27%) i l'estadi 5 (0,03%)⁴.

La MRC és un problema important de salut pública, ja que a la pràctica, els pacients amb MRC són pacients pluripatològics i pacients crònics complexos¹. La MRC es sol presentar associada a quatre patologies cròniques d'alta prevalença, com són la diabetis mellitus tipus 2, la hipertensió arterial, la insuficiència cardíaca i la cardiopatia isquèmica¹. Segons l'estudi EPIRCE, la prevalença de la MRC en pacients seguits a atenció primària amb malalties com la hipertensió o la diabetis mellitus pot arribar al valor del 35-40%⁴.

A més, la MRC s'ha associat amb elevades taxes de mortalitat^{1,3,5}, associada principalment a patologia cardiovascular (CV). Segons la *U.S. Renal Data System*, la mortalitat dels pacients amb MRC és un 59% més elevada que en els pacients sense MRC, després d'ajustar per edat, sexe, raça, comorbiditats i hospitalitzacions, detectant-se una taxa de mortalitat de 6 a 8 vegades més gran en pacients en l'etapa final de la MRC comparada amb pacients d'igual edat sense MRC⁶.

Finalment, la MRC és una patologia associada a elevats costos i recursos sanitaris, especialment quan els pacients arriben al fracàs renal i necessiten teràpia renal substitutiva (TRS) ^{1,3,5}. Segons el *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*, s'estima que la TRS consumeix del 2,5% al 3% del pressupost del sistema nacional de salut espanyol i més del 4% de l'atenció especialitzada, sent el cost mig per pacient en TRS sis cops més gran que el tractament de pacients amb infecció pel VIH. A més, la despesa farmacèutica s'estima en un cost total de de 11.702 €/pacient/dia en pacients en hemodiàlisi mentre que es situa en 11-12 €/pacient/dia en pacients que encara no han iniciat diàlisi¹.

La detecció i la intervenció precoç són essencials per disminuir la progressió de la MRC, mantenint una bona qualitat de vida i millorant els resultats clínics⁵.

1.1.2.Fisiopatologia

La MRC és una síndrome clínica que es caracteritza per la presència de dany renal irreversible⁷ que condueix a la pèrdua irreversible de nefrones^{2,7}, les unitats estructurals i funcionals del ronyó². Com a conseqüència, es produeix una disminució de la funció renal^{2,7}. En un intent de mantenir aquesta funció renal dins la normalitat, les nefrones sanes restants s'hipertrofien⁷ i el flux renal es redirigeix cap a aquestes nefrones². A la llarga, aquest mecanisme compensatori acaba produint un increment en la pressió intraglomerular^{2,7} i una alteració de la permeabilitat de la membrana glomerular⁷. Com a conseqüència, es produeix un increment de l'excreció d'albumina i altres proteïnes que exerceixen un dany cel·lular directe sobre els túbuls renals de les nefrones, accelerant la destrucció de les nefrones sanes restants, de tal manera que s'estableix un cercle viciós de pèrdua de nefrones i reducció de la funció renal².

Aquest dany renal està produït per diferents tipus de patologies, que poden ser sistèmiques o bé malalties pròpiament renals³ (Taula 1), sent les principals causes de MRC la diabetis mellitus, la hipertensió i la glomerulonefritis⁶. La MRC presenta diferents factors de risc, que es divideixen en factors de susceptibilitat, que incrementen la possibilitat de dany renal, els factors iniciadors, que inicien directament el dany renal, factors de progressió que empitjoren el dany renal i n'acceleren el deteriorament funcional i factors d'estadi final que incrementen la morbi-mortalitat en situació de fracàs renal (Taula 2)⁸.

La progressió de la MRC vindrà condicionada per la persistència dels factors iniciadors, la persistència de les complicacions de la pròpia MRC com la hipertensió o la proteïnúria o altres factors independents a la MRC com fumar o l'obesitat⁹. Algunes patologies, com la diabetis mellitus o la hipertensió són capaces d'actuar com a factors de susceptibilitat, com a factors iniciadors i com a factors de progressió⁸ i, a la vegada, ser també conseqüència de la pròpia MRC⁹.

	Exemples de malalties sistèmiques que afecten al ronyó	Exemples de malalties primàries del ronyó (absència de malalties sistèmiques que afecten al ronyó)
Malalties glomerulars	Diabetis, malalties sistèmiques autoimmunes, infeccions sistèmiques, fàrmacs, neoplàsies (incloent amiloïdosi)	Glomerulonefritis proliferativa difusa, focal o ràpidament progressiva, glomeruloesclerosi focal i segmentària, nefropatia membranosa, malaltia de canvis mínims
Malalties tubulointersticials	Infeccions sistèmiques, autoimmunes, sarcoïdosi, fàrmacs, urat, toxines mediambientals (plom, àcid aristolòquic), neoplàsies (mieloma)	Infeccions del tracte urinari, pedres, obstrucció
Malalties vasculars	Aterosclerosi, hipertensió, isquèmia, èmbol de colesterol, vasculitis sistèmica, microangiopatia trombòtica, esclerosi sistèmica	Vasculitis associades a ANCA limitades al ronyó, displàsia fibromuscular
Malalties quístiques i congènites	Malaltia poliquística renal, síndrome d'Alport, malaltia de Fabry	Displàsia renal, malaltia quística medul·lar, podocitopaties

ANCA: anticossos anticitoplasma

Taula 1. Classificació de la MRC en funció de la causa i la localització renal. Traduït de: KDIGO 2012¹⁰

Factors de susceptibilitat	
-Edat avançada -Història familiar de MRC -Massa renal disminuïda -Baix pes al néixer -Raça negra i altres minories ètniques	-Hipertensió arterial -Diabetis -Obesitat -Nivell socioeconòmic baix
Factors iniciadors	
-Malalties autoimmunes -Infeccions sistèmiques -Infeccions urinàries -Litiasis renal	-Obstrucció de les vies urinàries baixes -Medicaments nefrotòxics, principalment AINES -Hipertensió arterial -Diabetis
Factors de progressió	
-Proteinúria persistent -Hipertensió arterial mal controlada -Diabetis mal controlada -Tabaquisme	-Dislipèmia -Anèmia -Malaltia cardiovascular associada -Obesitat
Factors d'estadi final	
-Dosis baixes de diàlisi (Kt/V) -Accés vascular temporal per a diàlisi -Anèmia	-Hipoalbuminèmia -Interconsulta o derivació tardana a Nefrologia

AINE: antiinflamatoris no esteroïdals; MRC: malaltia renal crònica

Kt/V = depuració d'urea en el dialitzador; t = temps; V = volum de distribució de l'urea. La xifra resultant s'utilitza per quantificar la suficiència de la dosi de diàlisi.

Taula 2. Factors de risc de la MRC. Traduït de: Martinez-Castelao et al⁸

1.1.3. Definició i classificació

Els ronyons representen els òrgans clau per l'eliminació dels productes de rebuig de l'organisme, filtrant la sang i formant l'orina. A la vegada, són òrgans clau en el manteniment del balanç dels diferents electròlits corporals i de l'equilibri àcid-base^{9,11,12}. A més, també tenen una funció endocrina important (Taula 3)^{9,11}. Amb el deteriorament de la funció renal, totes les funcions dels ronyons es veuen alterades, però és la TFG la que millor es correlaciona amb el grau de dany renal i, per això, és la que s'ha utilitzat des de sempre per a la classificació dels pacients amb MRC. A més, amb el declivi de la TFG, s'ha observat un increment en el dany estructural generalitzat del ronyó i una disminució paral·lela en la majoria de la resta de les funcions renals³. A més, també s'ha utilitzat com a predictor de la progressió de la MRC, ja que s'ha relacionat amb un increment dels esdeveniments adversos en la MRC, al igual que la presència d'albuminúria³.

Així, la MRC es defineix com la presència d'alteracions en l'estructura o en la funció renal⁵ amb implicacions per la salut³. Concretament, es considera MRC la **presència durant almenys tres mesos de TFG < 60 ml/min/1,73m² o la presència de lesió renal** que pugui provocar potencialment un descens de la TFG^{3,5}. Aquesta lesió renal correspon a anormalitats estructurals o funcionals del ronyó, detectades per biòpsia renal o bé per la presència d'albuminúria, alteracions en el sediment urinari, alteracions hidroelectrolítiques o d'altre tipus secundàries a patologia tubular o a través de tècniques d'imatge³.

Tradicionalment, i segons la guia de la *National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF/K-DOQI), la MRC s'ha classificat en 5 estadis basats en la TFG⁵. Aquesta classificació permet estratificar els pacients segons el risc estimat de presentar i desenvolupar complicacions associades a MRC i la progressió d'aquesta^{3,5}, ja que s'ha observat que una disminució de la TFG està associada a una amplió ventall de complicacions sistèmiques i a un increment de la gravetat d'aquestes⁵.

Funcions del ronyó	Procés regulat	Principals complicacions associades
Excretora		
-Excreció substàncies de rebuig i substàncies estranyes: amoníac, urea, creatinina, bilirubina, àcid úric		Neuropatia, encefalopatia Urea: síndrome urèmica
-Equilibri hidroelectrolític	Composició iònica de la sang/ osmolaritat	
Sodi		Sobrecàrrega/depleció fluids, edema
Potassi		
Calci		Malaltia mineral òssia (↑ PTH)
Fosfat		Malaltia mineral òssia (↑ PTH)
Clorur		
Magnesi		
-Hidrogenions/ bicarbonat	Regulació pH sanguini	Acidosis metabòlica
-Volum fluids	Osmolaritat/ pressió arterial	Hipertensió arterial
Endocrina		
-Síntesi de vitamina D	Metabolisme ossi	Malaltia mineral òssia
-Síntesi d'eritropoietina	Síntesi precursors hematopoiètics	Anèmia
-Secreció de renina	Pressió arterial	Hipertensió arterial
Metabòlica		
-Desaminació de la glutamina	Concentració de glucosa en sang	

PTH: parathormona o hormona paratiroidal

Taula 3. Funcions del ronyó. Adaptat i traduït de: Tortora et al⁹ i Obrador¹¹

Des de 2012, la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) ha proposat una actualització d'aquesta classificació. Actualment, doncs, la MRC es classifica en funció de tres paràmetres: la causa de la MRC, la TFG i l'albuminúria¹⁰. Respecte a la TFG, la guia KDIGO classifica la MRC en 6 estadis, subdividint l'estadi 3 de la guia NKF/K-DOQI en estadi 3a i estadi 3b. A més, incorpora l'albuminúria com un element més en la categorització de la MRC, ja que aquesta no és només un marcador de la gravetat de la lesió renal sinó que també s'associa fortament a la progressió de la malaltia renal i CV¹⁰. Actualment, però, la majoria de decisions clíniques en la MRC estan basades només en el valor de la TFG, però la inclusió de l'albumina en la classificació ressalta la complexitat i l'aspecte multidimensional de la MRC. En la Taula 4 es pot veure la classificació proposada per la guia KDIGO¹⁰.

Categories de la TFG			
Categoria KDIGO	TFG (ml/min/1,73m²)	Descripció	Categoria NKF/K-DOQI
Estadi 1	≥ 90	Normal o elevat	Estadi 1
Estadi 2	60-89	Lleugerament disminuït	Estadi 2
Estadi 3a	45-59	Lleugera a moderadament disminuït	Estadi 3
Estadi 3b	30-44	Moderada a greument disminuït	
Estadi 4	15-29	Greument disminuït	Estadi 4
Estadi 5	< 15	Fracàs renal	Estadi 5

TFG: Taxa de filtrat glomerular

Categories d'albuminúria		
Categoria	A / C (mg/g)	Descripció
A1	< 30	Normal a lleugerament elevat
A2	30-300	Moderadament elevat
A3	> 300	Molt elevat

A/C: Albúmina/Creatinina

Taula 4. Classificació de la MRC en funció de la taxa de filtració glomerular i les categories d'albuminúria.
Traduït de: KDIGO 2012¹⁰

D'acord amb la definició anteriorment esmentada i amb la classificació de la TFG, la presència de MRC correspondria als estadis de MRC 3 (3a i 3b), 4 i 5⁵.

En la majoria de la població, hi ha una lenta progressió de la MRC al fracàs renal⁷. En individus sans, la TFG disminueix en uns 0,7-1 ml/min/any a partir dels 40 anys^{2,8,10}. En pacients amb MRC, la TFG de disminució anual mitjana és molt variable i és més elevada en pacients amb hipertensió, proteïnúria important i diabetis mellitus^{8,10}. En general, però, la mitjana de disminució de la TFG es situaria entre els 2,3 i els 4,5 ml/min/any i es considera que hi ha una ràpida progressió del deteriorament renal si es produeix una disminució sostinguda de la TFG > 5 ml/min/any¹⁰. La guia KDIGO també considera com a progressió del deteriorament renal si es produeix un canvi en la categoria de la TFG amb un deteriorament de la TFG > 25% respecte el valor basal^{8,10}.

1.1.4. Estimació de la TFG

La TFG és el volum de fluid filtrat pels ronyons per unitat de temps¹³. La TFG es situa al voltant dels 140 ml/min/1,73 m² i varia en funció de l'edat, el sexe i la massa corporal.

La TFG es mesura mitjançant la depuració o aclariment d'una substància exògena, com la inulina, o endògena, com la creatinina sèrica i la cistatina. Actualment, l'ús de la creatinina sèrica és la tècnica més utilitzada per a la determinació de la TFG, encara que la seva eliminació està condicionada pel propi filtrat glomerular, l'edat, el sexe, la raça, la massa muscular¹³, la dieta i certs fàrmacs¹⁴. A més, la relació entre la creatinina sèrica i la TFG és hiperbòlica, per la qual cosa es necessiten disminucions d'almenys del 50% de la TFG perquè hi hagi un increment de la creatinina sèrica per sobre de l'interval de referència, disminuint la sensibilitat diagnòstica de la MRC, fet especialment important en dones i ancians¹³.

La recollida d'orina de 24h és el mètode d'elecció per determinar el valor de creatinina sèrica. Tanmateix, aquesta tècnica està subjecta a errors, en especial en els pacients ambulatoris o els pacients hospitalitzats que no portin un catèter urinari, el que condueix a infraestimació de la proteïnúria real¹³ i a una sobreestimació de la TFG⁸. Com a conseqüència, es recomana la determinació de la creatinina sèrica plasmàtica en el càlcul de la TFG. Una altre recomanació és obtenir la TFG a partir d'equacions que combinin la creatinina sèrica, l'edat, el sexe i l'ètnia en comptes d'utilitzar el valor de creatinina sèrica de forma aïllada^{3,8,13}.

Al llarg del temps, s'han elaborat múltiples equacions per tal d'estimar amb exactitud la TFG. En adults, una de les equacions més utilitzades i validades en diferents grups de població ha estat la de *Crookft Gault* (CG)^{3,8,13-15}. Aquesta equació estima l'aclariment de creatinina¹⁵ i ha estat utilitzada en l'ajust de dosi de medicaments^{8,13,14}. Incorpora com a variables la concentració de creatinina sèrica, l'edat i el pes^{14,15}, requerint l'alçada de l'individu si es vol expressar el resultat ajustat a la superfície corporal¹⁴.

Més endavant, es va proposar l'ús de la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)³. La MDRD, validada també en múltiples grups de població, millora l'exactitud de la fórmula de CG⁸. La MDRD valora la TFG i no l'aclariment de creatinina i el resultat queda expressat en ml/min/1,73 m²^{8,14}. S'han desenvolupat diferents versions de l'equació MDRD. Per exemple, la MDRD-4 que és una versió més reduïda de la fórmula original amb tan sols quatre variables¹⁴ i la MDRD-4 IDMS¹⁶, que, a més, permet l'ús de tècniques estandarditzades d'espectrometria de masses per dilució isotòpica (IDMS) en la determinació de la creatinina sèrica^{8,14}. Tot i que es millora l'exactitud respecte la CG, especialment entre TFG de 15 i 60 ml/min/1.73m², és altament inexacta quan la TFG és > 60 ml/min/1.73m^{2,5}.

Per això, actualment està recomanada per al càlcul de la TFG la fórmula de la *2009 CKD Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)¹⁷. La 2009 CKD-EPI utilitza les mateixes quatre variables que la MDRD-4 IDMS, també està ajustada a l'ús de tècniques estandarditzades en la determinació de la creatinina sèrica, però presenta menys biaix en la determinació de la TFG > 60 ml/min/1.73 m², alhora que es millora lleugerament en precisió¹⁴ i la capacitat predictiva de la TFG^{8,17} respecte la MDRD-4 IDMS. En la Taula 5 es mostra el càlcul de les fórmules CG, MDRD-4 IDMS i CKD-EPI.

Cockcroft-Gault																	
$\text{ClCr estimat} = \frac{(140 - \text{edat}) \times \text{pes} \times (0,85 \text{ si dona})}{72 \times \text{sCr}}$																	
MDRD-4 IDMS																	
$\text{TFG estimada} = 175 \times \text{sCr}^{-1,154} \times \text{edat}^{-0,176} \times (0,742 \text{ si dona}) \times (1,210 \text{ si raça negra})$																	
2009 CKD-EPI																	
$\text{TFG estimada} = 141 \times \min(\text{sCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{sCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edat}} \times (1,018 \text{ si dona}) \times (1,159 \text{ si raça negra})$																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Valor en dones</th> <th>Valor en homes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>κ</td> <td>0,7</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>α</td> <td>-0,329</td> <td>-0,411</td> </tr> <tr> <td>Min</td> <td colspan="2">el mínim de sCr/κ o 1</td> </tr> <tr> <td>Max</td> <td colspan="2">el màxim de sCr/κ o 1</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Valor en dones	Valor en homes	κ	0,7	0,9	α	-0,329	-0,411	Min	el mínim de sCr/κ o 1		Max	el màxim de sCr/κ o 1		
Variable	Valor en dones	Valor en homes															
κ	0,7	0,9															
α	-0,329	-0,411															
Min	el mínim de sCr/κ o 1																
Max	el màxim de sCr/κ o 1																

ClCr: Aclariment de creatinina; sCr: creatinina sèrica (mg/dl); MDRD-4: Modified Diet Renal Disease amb 4 variables; IDMS: espectrometria de masses per dilució isotòpica; TFG: Taxa de filtració glomerular; CKD-EPI: col·laboració epidemiològica en malaltia renal crònica.

Taula 5. Principals equacions d'estimació de la taxa de filtració glomerular. Traduït de: KDIGO 2012¹⁰ i Peña JM¹⁴

1.1.5. Signes i símptomes

La MRC és habitualment una malaltia asimptomàtica però que acaba afectant a tots els òrgans de l'organisme³. De fet, els pacients amb MRC poden estar asimptomàtics tot i haver perdut més del 70% de la massa renal¹¹, gràcies a una sèrie de modificacions adaptatives i compensatòries renals i extrarenals, que permeten mantenir l'homeòstasi amb filtrats glomerulars fins a xifres al voltant de 25-10 ml/min¹². Quan el nombre de nefrones funcionant arriba a un nivell crític, però, els mecanismes de compensació es tornen insuficients i apareixen les alteracions bioquímiques i clíniques típiques del síndrome urèmic¹¹.

Síntomes	
-Fatiga	-Alteracions del gust i de l'olfacte
-Letargia	-Rampes
-Confusió	-Cames inquietes
-Anorèxia	-Alteracions del son
-Nàusea	-Prurit
Signes	
-Convulsions / canvis en el llindar de les convulsions	-Increment del metabolisme
-Amenorrea	-Serositis (pericarditis, pleuritis)
-Disminució de la temperatura corporal central	-Singlot
-Desgast proteic/ energètic	-Disfunció plaquetària
-Resistència a la insulina	-Somnolència

Taula 6. Signes i símptomes de l'urèmia. Traduït de: NKF/K-DOQI 2015¹⁸

A nivell general, la pèrdua de la disminució progressiva de la funció renal resulta en alteracions de l'equilibri hidroelectrolític i àcid-base, l'acumulació de soluts orgànics que normalment són excretats pel ronyó i alteracions en la producció i metabolisme d'eritropoietina i vitamina D.

Inicialment, la MRC es manifesta per una elevació persistent i progressiva de les alteracions dels paràmetres bioquímics mentre que les repercussions clíniques són escasses. A partir de TFG < 15 ml/min/1,73 m², poden aparèixer símptomes poc específics com malestar general, debilitat, insomni, anorèxia, nàusees i vòmits de predomini matinal. Posteriorment, i especialment amb TFG < 10 ml/ min/1,73 m²¹², el fracàs renal acaba conduint a la síndrome urèmica¹¹, que es caracteritza per un conjunt de signes i símptomes inespecífics i insidiosos (Taula 6)¹⁸. Aquesta síndrome, és un reflex de la disfunció generalitzada de tots els òrgans i sistemes, i apareix per l'acumulació de toxines urèmiques com l'urea, les guanidines, l'oxalat, la parathormona o hormona paratiroidal (PTH) i la β -microglobulina¹¹.

1.1.6. Complicacions

L'evolució clínica de la MRC pot ser molt variable i dependrà, entre d'altres, de la patologia desencadenant, l'estructura del ronyó afectada, la gravetat i el grau de progressió de la MRC⁵. Les complicacions poden aparèixer en qualsevol estadi i, en alguns casos, poden produir la mort del pacient abans que aquest arribi al fracàs renal³. Com és d'esperar, les complicacions

de la MRC estan relacionades amb les funcions del ronyó però també amb les modificacions adaptatives i compensatòries que apareixen amb el deteriorament de la funció renal, com és el cas de l'hiperparatiroidisme secundari (HPTS)^{3,5,9,11}.

A mesura que la funció renal es deteriora, els pacients presenten complicacions relacionades amb la sobrecàrrega de fluids¹⁸, desequilibris electrolítics com la malaltia òssia o desordres del metabolisme del calci-fosfat⁵, l'acidosi, la hipertensió arterial, l'anèmia, la diabetis mellitus, la malnutrició i la neuropatia⁵. La MRC també s'ha mostrat com un factor independent en el desenvolupament de la malaltia cardiovascular i altres patologies associades a l'edat com la fragilitat, les infeccions o el deteriorament físic o cognitiu. La toxicitat farmacològica també es considera complicació de la MRC³.

1.1.7. Tractament

En la MRC, l'objectiu del tractament és prevenir i alentir la progressió cap al fracàs renal terminal^{3,5,11}, actuant sobre la causa de la MRC quan sigui possible⁵ i sobre les complicacions com ara la hipertensió, la diabetis mellitus, l'anèmia, la dislipèmia o l'HPTS^{7,11,19}. Tanmateix, i malgrat tractament adequat, la MRC acaba evolucionant al fracàs renal¹¹ on alguns pacients requereixen una teràpia renal substitutiva (TRS) per tal d'eliminar aquestes toxines urèmiques i mantenir l'estabilitat hemodinàmica¹¹, incrementant la supervivència, reduint la morbiditat i millorant la qualitat de vida dels pacients amb fracàs renal²⁰.

L'inici de la TRS s'estableix de forma individualitzada. En general, s'hauria d'iniciar quan el pacient presenta signes o símptomes d'urèmia (anorèxia, nàusees, vòmits), incapacitat del control de la volèmia, de la hipertensió arterial, dels desordres electrolítics com hiperpotassèmia⁶ o un empitjorament de l'estat nutricional (Taula 7)¹⁸, amb valors orientatius de TFG inferiors a 15ml/min/1,73m²^{19,20}. La instauració de la TRS és imperativa en TFG de 6 ml/min/1,73 m², encara que el pacient no presenti simptomatologia^{8,21}.

-Sobrecàrrega de fluids intractable	-Alteracions neurològiques (neuropatia, encefalopatia)
-Hiperpotassèmia	-Pleuritis o pericarditis
-Acidosi metabòlica	-Deteriorament de l'estat general inexplicable
-Hiperfosfatèmia	-Alteracions gastrointestinals
-Hipercalcèmia o hipocalcèmia	-Pèrdua de pes o altres signes de malnutrició
-Anèmia	-Hipertensió

Taula 7. Complicacions que poden conduir a l'inici de la teràpia renal substitutiva. Traduït de: NKF/K-DOQI 2006¹⁹

L'hemodiàlisi o diàlisi constitueix la TRS més habitual. L'hemodiàlisi és una tècnica de depuració extracorpòrea que es basa en un procés d'intercanvi de líquids i soluts entre la sang i el líquid de diàlisi a través d'una membrana semipermeable de forma similar al ronyó nadiu, impedit el pas de cèl·lules i mol·lècules superiors a 50 kD¹¹, permetent únicament l'eliminació de toxines urèmiques, líquid acumulat i la regulació de l'equilibri electrolític i àcid-base²⁰. L'hemodiàlisi permet l'intercanvi bidireccional de substàncies, fonamentalment soluts²², entre la sang i el líquid dialitzant, mitjançant fenòmens de convecció i difusió¹⁹⁻²². El líquid dialitzant és una solució isotònica amb una composició electrolítica similar al plasma²² format per un concentrat àcid amb sodi, potassi, calci, magnesi, clor i glucosa i un concentrat base amb bicarbonat i una mínima quantitat d'acetat²⁰. Aquests components tindran concentracions diferents en funció del gradient de concentracions que es vol aconseguir en cada pacient²².

Habitualment, l'hemodiàlisi es sol realitzar en tres sessions setmanals d'entre 3 i 5 hores²⁰. Actualment, es proposa incrementar la freqüència de les sessions d'hemodiàlisi reduint-ne la seva duració¹⁹, per tal de disminuir la fluctuació de líquids, soluts i electrolits al disminuir el període interdiàlisi²⁰, o bé realitzar sessions domiciliaries d'entre 6 a 8 h durant 3 o 6 nits a la setmana¹⁸. La durada de la sessió d'hemodiàlisi és un tema important, ja que el temps de diàlisi pot ser determinant en l'eliminació de petits soluts que principalment es troben en l'espai intracel·lular, com és el cas del fòsfor²³. Es calcula que es requereix sessions superiors a 2 h per aconseguir una reducció significativa de fòsfor²³. Tot i això, la programació de tres sessions setmanals d'hemodiàlisi no aconsegueix una eliminació suficient de fòsfor encara que altres règims de diàlisi, amb sessions més llargues i freqüents, han mostrat un control òptim dels nivells de fòsfor, conduint a una disminució en l'ús de quelants de fosfat o àdhuc una disminució per sota dels nivells òptims requerint suplementació de fosfat²⁴.

Un altre TRS és la diàlisi peritoneal, que aprofita les característiques intrínseques del peritoneu com a membrana semipermeable. Tanmateix, tant l'hemodiàlisi com la diàlisi peritoneal són tècniques que només supleixen algunes de les funcions del ronyó. Per això, el tractament d'elecció de la MRC és el trasplantament renal (TR), que permet el reemplaçament del ronyó malalt per un altre de sa i, per tant, la reinstauració de la funció renal a nivell global, incloent també les funcions metabòliques i endocrines²⁰.

1.2. REGULACIÓ DE L'HOMÈOSTASI DEL CALCI I DEL FOSFAT

Amb el deteriorament de la funció renal, és freqüent que es produeixin alteracions de l'homèostasi del calci i del fosfat^{2,5,9,11,25}. Aquestes alteracions condueixen a una elevació de la PTH o HPT, mecanisme compensatori que comportarà una sèrie de canvis fisiopatològics a nivell ossi i CV, responsables d'un increment de la morbi-mortalitat i una disminució de l'esperança de vida^{5,25}. Aquests canvis fisiopatològics s'engloben actualment sota el nom de malaltia mineral òssia associada a MRC (MMO-MRC, MBD-CKD en anglès)^{3,23}, reemplaçant els termes d'osteodistròfia renal i malaltia òssia utilitzats tradicionalment en la pràctica clínica^{26,27}. D'aquesta manera, s'emfatitza la complexitat d'aquesta complicació i es ressalta que les conseqüències d'aquestes alteracions del calci i del fosfat no només afecten a l'estructura òssia sinó també a l'estructura CV²⁸.

Així doncs, la MMO-MRC és defineix com un desordre sistèmic²³ del metabolisme mineral i ossi degut a MRC. Es manifesta per un o una combinació de: alteracions bioquímiques (anormalitats del calci, fòsfor, PTH o vitamina D), esquelètiques (anormalitats en el remodelat, mineralització, volum, creixement o fragilitat de l'esquelet) i calcificacions extraesquelètiques (calcificacions CV o d'altres teixits tous)^{23,26}. Per tant, en la MMO-MRC, no es troben sempre presents tots els tipus d'anormalitats, i, en funció de quina estigui present, s'ha proposat la classificació de la Taula 8:

Tipus*	Anormalitats de laboratori	Malaltia òssia	Calcificació vascular o d'altres teixits tous
L	+	-	-
LB	+	+	-
LC	+	-	+
LBC	+	+	+

*L: anormalitats de laboratori (de calci, fosfat, PTH, fosfatases alcalines o vitamina D); B: malaltia òssia (de remodelat, mineralització, volum, creixement o fragilitat de l'esquelet); C: calcificació vascular o d'altres teixits tous

Taula 8. Classificació de la MMO-MRC. Traduït de : Moe S et al²⁷.

Per entendre la fisiopatologia de l'HPTS, per tant, és inevitable fer referència a l'homèostasi normal del calci-fosfat, els principals elements implicats en la seva regulació i el paper que hi juga la MRC.

1.2.1. Homeòstasi del calci i del fòsfat

1.2.1.1. Calci:

El calci és un catió divalent que participa en múltiples funcions fisiològiques essencials, com la senyalització intra i extracel·lular²⁹ (potencials d'acció, funció secretora a nivell endocrí i exocrí, manteniment i funció de membranes cel·lulars, cascada de la coagulació, adhesió plaquetària)³⁰, la transmissió de l'impuls nerviós, la contracció muscular i, juntament amb el fòsfat, en el manteniment de l'estructura esquelètica^{29,30}.

Aproximadament un 20% del calci de la dieta s'absorbeix a l'intestí³¹ (Figura 1). Quan el calci es troba en concentracions altes al lumen intestinal, aquest s'absorbeix a través d'una absorció passiva paracel·lular. En canvi, quan es troba en concentracions baixes, s'absorbeix a través de transport actiu transcel·lular³¹.

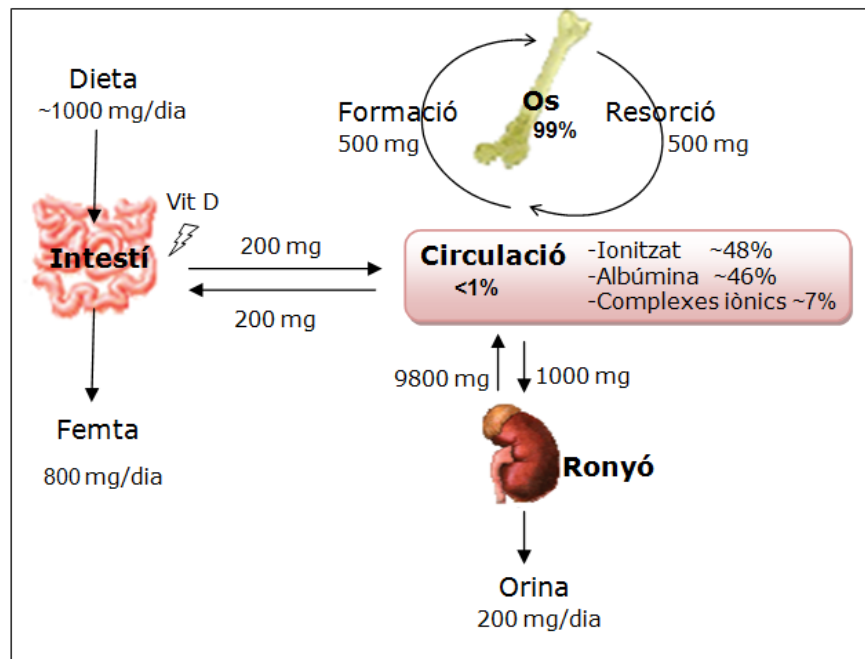


Figura 1. Homeòstasi del calci. Adaptat i traduït de: Blaine et al³¹

Gràcies al gradient favorable de calci entre el lumen intestinal i l'enteròcit, el calci es mou passivament a l'interior de l'enteròcit, on s'uneix al complexe calmodulina-actina-miosina I. Aquesta unió permet que el calci es mogui a través del microvil·li cap a l'interior cel·lular, d'on es descarrega per unió a la calbindina. D'aquesta manera, sempre es mantè la presència d'un gradient de calci del lumen respecte el microvil·li de l'enteròcit, permetent l'entrada de més calci a la cèl·lula. Finalment, el calci es dissocia de la calbindina i el calci lliure intracel·lular és activament expulsat de la cèl·lula a través d'un co-transportador actiu de sodi-calci³¹.

S'ha observat que tant el transport passiu com l'actiu estan afavorits indirectament per la presència de la vitamina D. D'una banda, la vitamina D incrementa la permeabilitat de les unions estretes mitjançant l'activació de la proteïna-cinasa C i, d'altra banda, estimula la síntesi de calbindina³¹.

Un cop en la circulació sistèmica, els valors normals de calci sèric es situen entre els 8,4 mg/dl i els 10,2 mg/dl. El calci es pot trobar en forma ionitzada, unit a proteïnes plasmàtiques, bàsicament albúmina, o formant complexos iònics³². La fracció ionitzada representa menys del 0,5% de les reserves totals de calci³⁰, però és la responsable de les funcions fisiològiques del calci^{29,30}. Per això, és la fracció que es troba estretament regulada³⁰ per mantenir un rang fisiològic de 4,4 a 5,4 mg/dl²⁹.

La principal reserva de calci de l'organisme, però, és l'esquelet òssi^{29,32}, on s'incorpora en forma de complexos d'hidroxiapatita format per calci i fosfat, responsables de moltes de les propietats estructurals de l'os. D'aquesta manera, el calci emmagatzemat a l'os proporciona duresa òssia però també constitueix un magatzem dinàmic per mantenir els nivells de calci intra i extracel·lulars²⁹.

El calci s'excreta per la femta i per l'orina³¹. A nivell renal, però, el 98-99% del calci filtrat és reabsorbit. Majoritàriament, la reabsorció del calci es produeix en el túbul proximal (60-70%), seguit per la branca ascendent de la nansa de Henle (20%), el túbul contornejat distal (10%) i el túbul col·lector (5%). La reabsorció es produeix a través tant de processos passius paracel·lulars com a través de processos actius transcel·lulars. La reabsorció passiva en la branca ascendent de la nansa de Henle està influenciada pel receptor sensible al calci o CaSR, que incrementa la reabsorció de calci, i pel cinacalcet, que en disminueix la reabsorció. En canvi, la PTH³¹, a través del receptor de la PTH o PTHR³², i la calcitonina, regulen la reabsorció activa del calci en el túbul proximal i la branca ascendent de la nansa de Henle. Finalment, la PTH i la proteïna Klotho³² estimulen la reabsorció a nivell del túbul contornejat distal mentre que la vitamina D la regula en el túbul col·lector, via la regulació de les concentracions intracel·lulars de calbindina³⁰.

Altres elements reguladors de l'absorció gastrointestinal i reabsorció renal del calci es mostren a la Taula 9.

Absorció gastrointestinal		Reabsorció renal	
La incrementen	La disminueixen	La incrementen	La disminueixen
HPT primari	Hipoparatiroidisme	HPT	Hipoparatiroidisme
↑ vit D	↓ vit D	vitD	↓ vit D
Creixement	MRC	↑ fosfat	↓ fosfat
Embaràs	Envelliment	Hipocalcèmia	Hipercalcèmia
Lactància	Excés glucocorticoides	Depleció de fluid	Expansió del fluid
Sarcoïdosi i malalties granulomatoses	Dietes pobres en calci	extracel·lular	extracel·lular
Hiper calciúria idiopàtica	Hipertiroidisme	Alcalosi metabòlica	Acidosi metabòlica
Limfoma cèl·lules B	Síndromes malabsortius	Diürètics tiazídics	Diürètics de la nansa
Síndrome de Burnett	Glucocorticoides		Ciclosporina A
	Anticonvulsivants		Hipomagnesèmia
	Raquitisme vit D dependent tipus I		MRC
	Colèstasi crònica		Malaltia de Bartter
			Malaltia de Dent

HPT: Hiperparatiroidisme; vit D: vitamina D; MRC: malaltia renal crònica

Taula 9. Factors que alternen l'absorció gastrointestinal i la reabsorció renal del calci.
Adaptat i traduït de: Blaine J. et al³¹, Favus JM et al³³ i Ojeda S³⁴.

En els pacients amb MRC, a més, s'ha demostrat una desregulació més important en els processos d'absorció intestinal de calci i en la reabsorció renal de calci. L'edat avançada també pot afectar a aquest últim procés³².

1.2.1.2.Fosfat:

El fòsfor és un anió multivalent que quasi sempre es troba en forma de fosfat (PO_4^-). El fosfat, tant en les seves formes orgàniques com inorgàniques, és un element essencial per al metabolisme energètic, el manteniment de membranes cel·lulars, en la síntesi d'àcids nucleics, la senyalització cel·lular i, juntament amb el calci, la mineralització òssia³¹.

A nivell intestinal, el fòsfor s'absorbeix a nivell intestinal per via paracel·lular i transcel·lular³⁵ regulades directament per la quantitat de fòsfor de la dieta³⁶. La vitamina D regula la via

transcel·lular a través del co-transportador de sodi-fosfat tipus 2b³⁵. A diferència del calci, però, el fòsfor s'absorbeix d'una manera més eficient²⁹, en proporcions del 30-70%³⁵.

Després de l'absorció, el fòsfor es transportat a través de les membranes cel·lulars com a fosfat, on 31 mg/l de fòsfor elemental equivalen a 1 mmol/l de fosfat³¹ (Figura 2). Igual que el calci, el fosfat forma part de l'estructura òssia i constitueix la seva reserva principal³⁷. Tot i això, hi ha una proporció

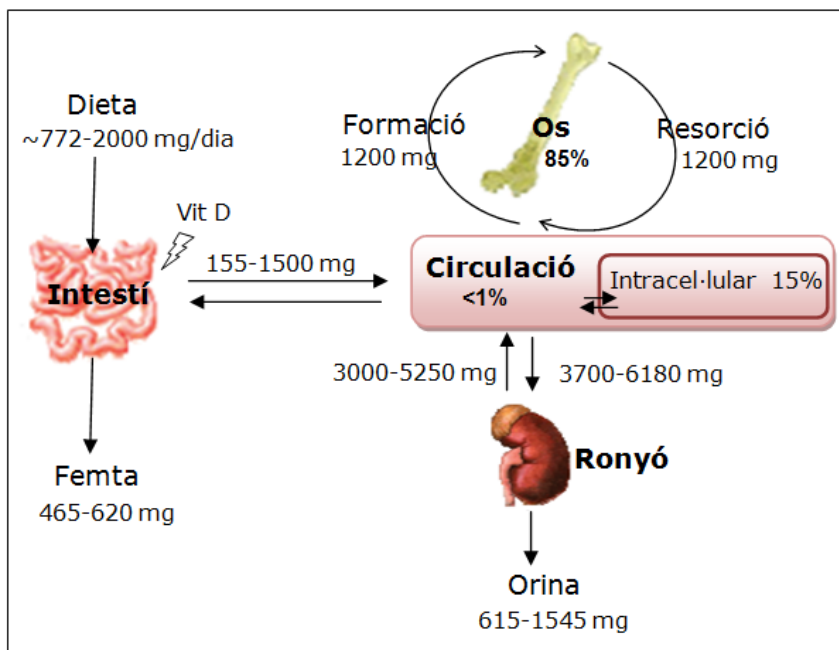


Figura 2. Homeòstasi del calci entre els diferents compartiments.
Adaptat i traduït de: Blaine J et al³¹ i Fukumoto S³⁵.

important de fòsfor a nivell intracel·lular, a causa de la seva implicació amb el metabolisme cel·lular²⁹. Aquest fòsfor intracel·lular, però, és fàcilment intercanviable amb el líquid extracel·lular³⁷, on els valors normals de fosfat sèric es situen en un rang relativament estret de 2,5-4,5 mg/dl³¹.

El fosfat és eliminat tant per la femta com per l'orina. A nivell renal, el 75-85% del fosfat filtrat és reabsorbit, bàsicament a través de tres co-transportadors de Na/P diferents situats en el túbul proximal³¹. La reabsorció està regulada pel fòsfor de la dieta, la PTH, el FGF-23/Klotho i Klotho³⁵ que disminueixen la reabsorció de fosfat³² i, possiblement, la vitamina D, que incrementa la reabsorció de fosfat³¹.

Altres elements reguladors de l'absorció gastrointestinal i reabsorció renal del fosfat es mostren a la Taula 10.

Absorció gastrointestinal		Reabsorció renal	
La incrementen	La disminueixen	La incrementen	La disminueixen
Dieta rica en fòsfor ↑ vit D	Dieta pobre en fòsfor ↓ vit D Síndromes malabsortius Antiàcids amb alumini i magnesi Anticonvulsivants Alcoholisme MRC Malaltia hepàtica crònica	Dieta pobre en fòsfor vit D Hormona tiroïdal Hiper magnesèmia Hiper calcèmia Alcalosi metabòlica crònica Depleció de volum extracel·lular	Dieta rica en fòsfor PTH, PTHrP FGF-23 i altres fosfatones Hipomagnesèmia Hipocalcèmia Acidosis metabòlica crònica Alcalosi metabòlica aguda Hipopotassèmia Glucocorticoides Dopamina Hipertensió Estrògens Síndrome de Fanconi Diürètics tiazídics Osteomalàcia Alguns raquitismes

PTH: hormona paratiroidal; PTHrP: proteïna relacionada amb la parathormona; vit D: vitamina D; FGF-23: factor de creixement de fibroblasts 23

Taula 10. Factors que alternen l'absorció gastrointestinal i la reabsorció renal del fosfat.
Adaptat i traduït de: Blaine J et al³¹, Ojeda S³⁴ i Ruppe MD et al³⁶.

1.2.2. Conseqüències de les alteracions de l'homeòstasi del calci i del fosfat

Tant el calci com el fosfat desenvolupen múltiples funcions en l'organisme, per això, un desequilibri en les concentracions d'aquests dos electròlits afectarà a múltiples òrgans. Les conseqüències abracen un àmpli ventall, des d'aquelles que són asimptomàtiques a les que posen en risc la vida³⁰ (Taula 11).

Quan es parla de desordres del calci, es fa referència a alteracions en les concentracions de calci sèric total, encara que la fracció realment activa és el calci ionitzat o lliure. Com a conseqüència, en casos d'hipocalcèmia, s'han de tenir en compte també les concentracions de les proteïnes sèriques o d'albumina i corregir el valor del calci en funció d'aquestes concentracions, si és necessari³⁰.

La hipocalcèmia es produeix en situacions d'hipoparatiroidisme, dèficit de vitamina D o increment en la formació de complexos de calci³¹. A grans trets, les seves principals manifestacions van des de parestèsies o rampes musculars fins a tetània, alteracions CV per la disminució de la funció i la contractibilitat miocàrdica i les fractures òssies originades per l'osteoporosis o osteopènia³⁰.

La hipercalcèmia, en canvi, apareix en l'HPT, l'excés de vitamina D, l'increment de la resorció òssia, la formació òssia alterada, l'increment de l'absorció intestinal de calci o la disminució de l'excreció renal de calci³¹. Les seves principals conseqüències són també a nivell CV, tant per l'increment de la funció i la contractibilitat miocàrdica com per l'acumulació de calci o producte calci fosfat en l'arbre vascular o en els teixits tous³⁰.

D'altre banda, la hipofosfatèmia pot ser causada per una entrada del fosfat extracel·lular cap a l'interior cel·lular, una disminució de l'absorció intestinal de fosfat o un increment en la seva excreció³¹. Habitualment, la hipofosfatèmia és asimptomàtica, però amb nivells de fosfat < 1,5 mg/dl pot produir anorèxia, confusió, rabdomiòlisi, paràlisi i convulsions³¹.

Finalment, la hiperfosfatèmia pot ser conseqüència d'un increment en l'absorció de fosfat, un excés de vitamina D, per l'ús de glucocorticoïdes, d'un increment en la reabsorció de fosfat o un dèficit en l'excreció de fosfat^{31,35}. La seva conseqüència més important és l'acceleració de la calcificació vascular de la musculatura llisa vascular i la precipitació de cristalls de calci fosfat en els teixits tous^{30,32}.

Paràmetre bioquímic	Síntomes	Signes
Hipercalcèmia		
<p>>10,2 mg/dl</p> <p>>13 mg/dl: greu</p>	<p>Fatiga, debilitat, anorèxia, depressió, ansietat, disfunció cognitiva, dolor abdominal vague, restrenyiment.</p> <p>-Síntomes renals: poliúria, polidípsia, nictúria</p>	<p>-R: nefrolitiasis; disfunció tubular renal, especialment la concentració de l'orina, insuficiència renal aguda i crònica.</p> <p>-C: reducció del potencial d'acció miocàrdic (escurçament de l'interval QT i canvis en l'ona S-T). En alguns casos, taquiarítmies supraventriculars espontànies i elevació de la pressió arterial. Calcificació cardíaca a nivell crònic.</p> <p>-ME: (relacionades amb l'hiperparatiroidisme): gota, pseudogota i condrocalcinosi.</p>
Hipocalcèmia		
<p><8,4 mg/dl</p> <p>Calci sèric total</p> <p><4,4 mg/dl</p> <p>Calci sèric iònic</p>	<p>Tetània, parestèsia, rampes musculars, espasmes laringis.</p> <p>Convulsions.</p> <p>Hipocalcèmia crònica: depressió, ansietat, pèrdua de memòria, confusió.</p>	<p>-N: tetània, trastorns extrapiramidals com parkinsonisme, distonia, hemibal·lisme, coreoatetosi, crisis ocològiques, signes de Chvostek's i/o Trousseau's durant l'examen físic.</p> <p>-D : sequedat, inflamació i engruiximent de la pell, hiperpigmentació, dermatitis, èczema, psoriasi, pèl gruixut, fràgil, cabell esclarissat amb alopecía irregular i ungles trencadisses.</p> <p>-OFT: cataractes</p>

		<p>-Dental: hipoplàsia dental, fracàs en l'erupció dentària i en la formació d'arrels, esmalt defectuós, dents corcades i erosionades.</p> <p>-C: hipotensió, disminució de la funció i la contractibilitat miocàrdica, insuficiència cardíaca congestiva, prolongació de l'interval QT, arítmies i bradicàrdia.</p> <p>-GI: esteatorrea</p> <p>-M: miopatia</p> <p>-E: empitjorament de la secreció d'insulina</p>
Hiperfosfatèmia		
> 4,5 mg/dl	<p>Alteracions GI, letargia, obstrucció del tracte urinari, rarament convulsions.</p> <p>Relacionats amb l'acumulació dels dipòsits de cristalls de calci-fosfat: "ull vermell" i prurit.</p>	<p>Precipitació de cristalls calci-fosfat a les artèries, articulacions, teixits tous i viscères. Això comporta necrosi tissular, calcifilaxi, arteriopatia urèmica càlcica.</p>

Hipofosfatèmia		
< 2,5 mg/dl	Neurològics: irritabilitat, aprensió, debilitat, entumiment, parestèsies, confusió greu, convulsions i coma.	<p>-O: hipercalcèmia, hipercalcúria, raquitisme, osteomalàcia.</p> <p>-N: encefalopatia metabòlica</p> <p>-CP: nova aparició o empitjorament del deteriorament de la contractibilitat miocàrdica, la insuficiència respiratòria secundària a la depleció d'ATP, la insuficiència cardíaca congestiva.</p> <p>-ME: miopatia proximal, disfàgia, rabdomiòlisi en cas de depleció de fosfat greu preexistent.</p> <p>-H: alteracions en el sistema hematopoètic: hemòlisi, reducció en l'habilitat fagocítica i quimiotàctica granulocítica, retracció del coàgul ("clot") defectuosa, trombocitopènia.</p>

C: cardiovascular; CP: cardiopulmonar; D: dermatològic; H: hematològic; E: endocrí; GI: gastrointestinal; ME: musculoesquelètic; N: neurològic; OFT: oftalmològic; O: ossi; R: renal.

Taula 11. Principals conseqüències dels desordres del calci i del fosfat. Adaptat i traduït de: Barton A³⁰.

1.2.3.Regulació de l'homeòstasi del calci-fosfat

El calci i el fosfat estan estretament regulats³⁰ per tal de mantenir els seus valors sèrics dins la normalitat. Aquesta regulació és el resultat de complexes interconnexions entre la calcèmia, la fosfatèmia i hormones com la PTH, la vitamina D o el factor de creixement de fibroblasts 23 (FGF-23), hormones secretades o que realitzen la seva acció a les quatre glàndules paratiroidals, l'intestí, l'os i els ronyons³⁸.

1.2.3.1. Hormona paratiroidal

L'hormona paratiroidal o parathormona (PTH) és un polipèptid de 84 aminoàcids (aa) sintetitzat (Figura 3)³⁹ i secretat per les cèl·lules principals de les glàndules paratiroides. Es sintetitza en forma de preproPTH i és escindit donant lloc a l'1-84 PTH, l'hormona biològicament activa o intacta. En aquesta escissió, també es formen altres fragments N-terminal més petits i fragments C-terminal. Tant la 1-84 PTH com aquests fragments s'emmagatzemaran en petites vesícules dins la cèl·lula principal, d'on s'alliberaran quan sigui necessari⁴⁰.

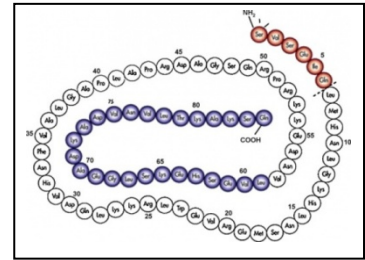


Figura 3. Estructura terciària de l'hormona paratiroidal. De: Scandibodies laborator³⁹

Un cop en la circulació sistèmica, la PTH presenta una vida mitjana plasmàtica molt curta, de 2-3 minuts⁴¹. En el fetge, la 1-84 PTH és metabolitzada en el fragment N-terminal PTH 1-34 biològicament actiu⁴⁰, i en altres fragments més petits constituïts per la regió mitja i l'extrem C-terminal del pèptid, biològicament inactius però amb vida mitja més llarga⁴⁰.

La PTH és degradada a nivell hepàtic i renal⁴⁰. En el ronyó, tant la PTH intacta com la PTH 1-34 són eliminades via recaptació peritubular⁴¹ que no requereix filtració glomerular⁴². En canvi, els fragments C-terminal experimenten processos de filtració glomerular i reabsorció tubular, el que explica l'acumulació plasmàtica d'aquests fragments en els pacients amb MRC⁴³.

1.2.3.1.1. Síntesi i secreció de la PTH

Davant d'una situació d'hipocalcèmia, la PTH preformada i emmagatzemada en les vesícules de la cèl·lula paratiroidal és excretada en qüestió de segons. Durant els següents 30 minuts, a més, s'incrementa la traducció i síntesi de més PTH a partir del mRNA prèviament disponible en aquell moment per la cèl·lula, per poder mantenir una secreció de PTH durant els següents 60-90 min⁴⁰.

Si la situació d'hipocalcèmia es manté més enllà d'aquest temps, es posen en marxa una sèrie de mecanismes adaptatius. A curt termini, es redueix la degradació intracel·lular de PTH, per tal d'incrementar la concentració neta de PTH intacta (1-84). Posteriorment, al cap de poques hores o dies, s'incrementa l'expressió del gen de la PTH. Finalment, durant els següents dies o

setmanes, s'incrementa la massa funcional de les cèl·lules paratiroidals mitjançant la seva proliferació. En s'incrementa la massa funcional de les cèl·lules paratiroidals mitjançant la seva proliferació. En general, existeix una escassa activitat proliferativa de les cèl·lules paratiroidals, però aquesta situació es reverteix cap a la hiperplàsia davant d'estats hipocalcèmics perllongats, com és el cas de l'HPTS a MRC⁴⁰.

En funció de la quantitat de PTH necessària per normalitzar la calcèmia, es donarà una, varies o totes les respostes anteriors en funció de la intensitat i la duració de l'estímul hipocalcèmic⁴⁰.

1.2.3.1.2.Regulació de la síntesi i secreció de la PTH

El principal regulador de la secreció de PTH és la concentració de calci plasmàtic, però també hi participen la vitamina D i el FGF-23, actuant mitjançant els receptors CaSR, el

↑ PTH	↓ PTH
↓ 1,25-(OH) vitamina D	↑ 1,25-(OH) vitamina D
↓ Ca	↑ Ca
↓ FGF-23 o absència α-Klotho	↑ FGF-23 (+ presència α-Klotho)
↑ PO ₄	↓ PO ₄

Taula 12. Principals elements reguladors de l'alliberació de PTH.
Adaptat de: Drüeke TB⁴¹

receptor de la vitamina D (VDR) i el receptor del FGF-23 (FGFR) presents en la glàndula paratiroide, i també pel fosfat^{41,44} (Taula 12).

1.2.3.1.2.1.Calci

Existeix una correlació inversa entre la PTH i el calci plasmàtic, en forma de corba sigmoïdal^{37,38}. És a dir, petits canvis en la calcèmia generen canvis notables en la PTH. Tanmateix, increments importants del calci plasmàtic disminueixen però no suprimeixen la síntesi i secreció de PTH, de manera que sempre es manté un nivell basal de PTH⁴⁰.

Disminucions del calci plasmàtic exerceix les següents accions en la glàndula paratiroide:

- Incrementa la secreció de PTH^{38,40,41}.
- Incrementa la traducció de la PTH, al regular l'estabilitat del mRNA del gen preproPTH^{40,41}.
- Estimula la hiperplàsia o la hipertròfia de la glàndula paratiroidal⁴¹.
- Incrementa l'expressió del VDR⁴¹.

El calci exerceix les seves accions per mitjà del CaSR, situat a la superfície de les cèl·lules principals de la glàndula paratiroidal^{38,40,41}. El CaSR està format per domini de set cadenes transmembrana, amb un extrem C-terminal intern i varis llocs de fosforilació⁴². El CaSR és un receptor poc específic. A part del Ca²⁺, també pot ser activat per altres cations divalents i trivalents com el Mg²⁺, Sr²⁺, Gd³⁺, La³⁺⁴³, aminoàcids com el triptòfan, la fenilalanina, la histidina, el glutamat, l'alanina⁴⁵ o alguns antibiòtics⁴². La unió del calci genera un canvi conformacional en el domini extracel·lular del CaSR que es transmet internament en el receptor. A nivell intracel·lular, els senyals es transmetren a través de proteïnes tipus G, fosfolipasa C i adenilat ciclase^{42,43}.

A part de la glàndula tiroïdal, el CaSR s'expressa en els altres òrgans que participen en la regulació sistèmica de la homeòstasi del calci, com els ronyons, l'intestí, l'os i la tiroïdes^{13,41}. L'activació del CaSR en aquests teixits condueix a un increment de l'excreció del calci urinari, una disminució de l'absorció de calci, una disminució del remodelat ossi i una reducció dels nivells plasmàtics de calci via increment de la secreció de calcitonina⁴⁵. El CaSR també es troba a la pell, al cervell, a la placenta, als testicles, al cor i als vasos sanguinis, on totes les seves accions encara no estan dilucidades⁴¹.

A la glàndula paratiroide, el CaSR actua detectant canvis mínims en els nivells sèrics de calci. Quan està activat, aquest receptor suprimeix la secreció de PTH⁴⁵. Quan el nivell de calci sèric disminueix, no hi ha suficient calci unit al CaSR, el que incrementa la síntesi i alliberament de la PTH⁴⁵.

A més, el CaSR podria incrementar els nivells de VDR de la glàndula paratiroide⁴⁶.

1.2.3.1.2.2.Fosfat

El fosfat presenta accions contraposades. D'una banda, actua de manera indirecte, incrementant els nivells de FGF-23 i disminuint els valors sèrics de calci i de calcitriol. D'altra banda, concentracions elevades de fosfat també poden actuar de manera directa sobre la glàndula paratiroide, exercint accions com:

- Incrementa la secreció de PTH⁴⁰, probablement de manera indirecta, al disminuir les concentracions de calci plasmàtic⁴¹.

-Incrementa la traducció de la PTH, per increment de l'estabilitat del mRNA del gen preproPTH^{40,41}.

-Incrementa la hiperplàsia de les cèl·lules paratiroidals⁴¹.

1.2.3.1.2.3.Vitamina D

La vitamina D, a través del VDR, en la glàndula paratiroide:

-Inhibeix la secreció de PTH⁴⁰, probablement actuant de manera indirecta al incrementar l'expressió de CaSR⁴³.

-Inhibeix la transcripció del gen de la PTH^{40,41}.

-Incrementa l'expressió de CaSR però no la del VDR⁴¹.

-Disminueix la hiperplàsia de la glàndula paratiroide⁴¹.

Els canvis produïts per el fòsfat i la vitamina D, però, no són tan immediats com els produïts pel calci⁴⁰.

1.2.3.1.2.4.FGF-23

El FGF-23, a través del complex format per FGFR/co-receptor Klotho en la glàndula paratiroide:

-Disminueix la síntesi de PTH^{32,41,47}.

-FGF-23 incrementa l'expressió del CaSR i del VDR^{32,47}.

-Disminueix la hiperplàsia de la glàndula paratiroide⁴⁷.

1.2.3.1.2.5.Altres

-Urèmia:

Les pròpies toxines urèmiques propiciarien l'hiperparatiroidisme, afectant tant a la síntesi i secreció de PTH com a la hiperplàsia de la glàndula paratiroide, interferint en l'unió del calcitriol i el VDR i dificultant l'entrada d'aquest complex al nucli⁴¹. A més, les toxines urèmiques propiciarien l'aparició de resistència esquelètica a la PTH⁴¹. D'altra banda, l'urèmia també s'ha associat amb un increment de l'apoptosi cel·lular del teixit paratiroidal⁴¹.

-Diabetis:

S'ha observat que, en presència de diabetis, els pacients presenten valors de PTH més baixos i un remodelat ossi més baix que els pacients sense diabetis. En estudis amb animals, les anormalitats metabòliques de la diabetis com la hiperglucèmia i el dèficit o la resistència a la insulina podrien disminuir la síntesi i secreció de PTH produïda com a resposta a baixes concentracions de calci. A més, podria tenir un efecte directe i indirecte sobre el remodelat ossi, estimulant l'aparició de MOA, que, al seu torn, afavoreix també l'hipoparatiroidisme per increment dels valors de calci extracel·lular. Tanmateix, els resultats són contradictoris⁴¹.

-Hiperplàsia de la glàndula paratiroide:

En el teixit paratiroïdal hiperplasiat s'ha vist un canvi en l'expressió dels receptors presents en la glàndula paratiroide, tot i que es desconeix si aquests canvis són causa o conseqüència de la hiperplàsia. Concretament, s'observa una disminució de l'expressió del CaSR, el VDR⁴¹ i el FGFR1C⁴⁸, especialment en les zones nodulars. La disminució de la presència d'aquests receptors es tradueix en una disminució en el control de la síntesi i alliberament de la PTH⁴⁹.

Alguns autors opinen que aquesta situació es podria revertir, però seria més probable una ràpida reversió de la funció paratiroïdal excessiva més que una regressió de la pròpia hiperplàsia⁴¹.

En resum, la hiperfosfatèmia, la hipocalcèmia, nivells baixos de 1,25-hidroxivitamina D i nivells baixos de FGF-23 o absència del co-receptor Klotho incrementen la síntesi i alliberació de PTH (Figura 4). En els pacients amb MRC i HPTS es produeix una situació d'hiperfosfatèmia, d'hipocalcèmia, dèficit de calcitriol i increment del FGF-23^{38,40-42,48}.

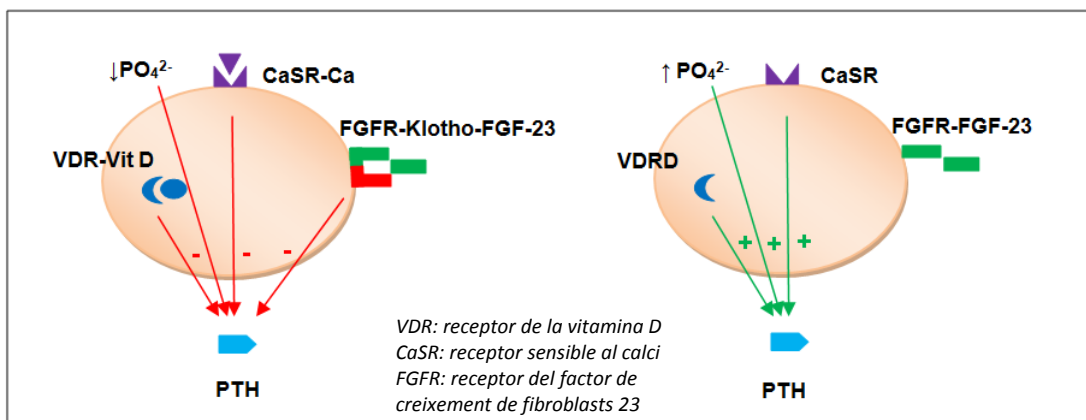


Figura 4. Esquema de la regulació de la síntesi i alliberació de la PTH. Adaptat i traduït de Cunningham J et al⁴⁸. **Esquerra:** Disminució de PTH. Nivells òptims de Vit D, Ca, FGF-23, co-receptor α -Klotho i nivells baixos de PO_4^{2-} . **Dreta:** Increment de PTH. Nivells baixos de Vit D, Ca, FGF-23, co-receptor α -Klotho i nivells alts de PO_4^{2-} . Vit D: vitamina D; PO_4^{2-} : fosfat; FGF-23: factor de creixement de fibroblasts 23.

1.2.3.1.3. Accions de la PTH

La PTH és una hormona hipercalcemiant i hipofosfatemiant que té com a objectiu l'increment de les concentracions de calci per restaurar la calcèmia^{38,40,41}:

-A nivell renal, incrementa la reabsorció de calci en el túbul distal i disminueix la reabsorció de fosfat a nivell del túbul proximal i distal^{38,40,41}.

-A nivell ossi, té un efecte dual. Increments intermitents de PTH estimulen la formació òssia mentre que increments crònics de la PTH estimulen la resorció òssia⁴¹.

-La PTH estimula la síntesi de vitamina D. Per tant, de manera indirecta, incrementa l'absorció gastrointestinal de calci i fosfat^{38,40}.

La PTH exerceix les seves accions a través del seu receptor, el PTH-R1, situat a l'os, especialment en la matriu de l'estroma de la medulla òssia i els osteoblasts, al ronyó, als condrocits de la placa de creixement i en els teixits fetals, amb accions paracrines i autocrines. També es troba en la mama, la pell, el cor, els vasos sanguinis, el pàncrees i altres, amb acció paracrina⁴⁰. Es creu que també podria haver PTH-R1 a la superfície de la glàndula paratiroide, exercint un efecte inhibitori⁴¹. El PTH-R1 és un receptor constituït per set hèlix transmembrana. La PTH s'uneix a la part extracel·lular del PTH-R1 a través de la seva porció 1-34 N-terminal⁴². Posteriorment, els canvis produïts en el receptor es transmeten a nivell intracel·lular a través de proteïnes G, fosfolipasa C i adenilciclasa⁴⁰.

La proteïna relacionada amb la PTH (PTHpr) també presenta afinitat per el PTH-R1. La PTHpr és un pèptid de 141 aa amb similitud estructural a la PTH en el seu extrem N-terminal, per la qual cosa és capaç d'activar el PTH-R1 i exercir les mateixes accions que la PTH, encara que no s'ha observat una correlació entre les concentracions de PTHpr i el calci plasmàtic. S'expressa en quasi tots els teixits, actuant locament a nivell paracrí o autocrí. La vida plasmàtica d'aquest pèptid i els seus derivats N-terminals és curta i habitualment es troben en concentracions mínimes en la circulació sistèmica, encara que són més elevades durant la vida fetal, la MRC i algunes neoplàsies⁴⁰.

La PTH també presenta afinitat per el PTH-R2 encara que no és el lligand natural. Aquest receptor es localitza a la placenta, al pàncrees, als vasos sanguinis, als testicles i al cervell. Es

desconeixen les accions mediatees per aquest receptor, però actualment la seva activació es atribuïda a un efecte inhibitori de la PTH⁴⁰.

Els fragments C-terminal de la molècula de la PTH no són capaços d'activar el PTH-R1 però són capaços de bloquejar el receptor en certa mesura, i d'activar els receptors dels fragments C-terminal de la PTH, presentant en els dos casos una certa acció inhibitoria contraposada al fragment 1-34 N-terminal de la PTH⁴². Per tant, tindrien una certa acció hipocalcemiant⁴².

1.2.3.2. Vitamina D

La vitamina D és la denominació genèrica d'un conjunt de substàncies d'estructura química semblant, derivats del 7-deshidrocolesterol en els animals i de l'ergosterol en vegetals. Quan aquestes substàncies reben la llum ultraviolada, es transformen en calciol, també conegut com vitamina D₃ o colecalciferol i en ergocalciferol o també conegut com vitamina D₂ o ercalciol⁵⁰.

La vitamina D es pot obtenir per l'acció de la llum ultraviolada del sol sobre la pell^{49,50} o bé a través de la dieta, encara que són pocs els aliments que la contenen. Quan

s'ingereix, la vitamina D s'absorbeix en l'intestí en la part dels quilomicrons, requerint l'acció de les sals biliars i la secreció exocrina pancreàtica⁴⁰.

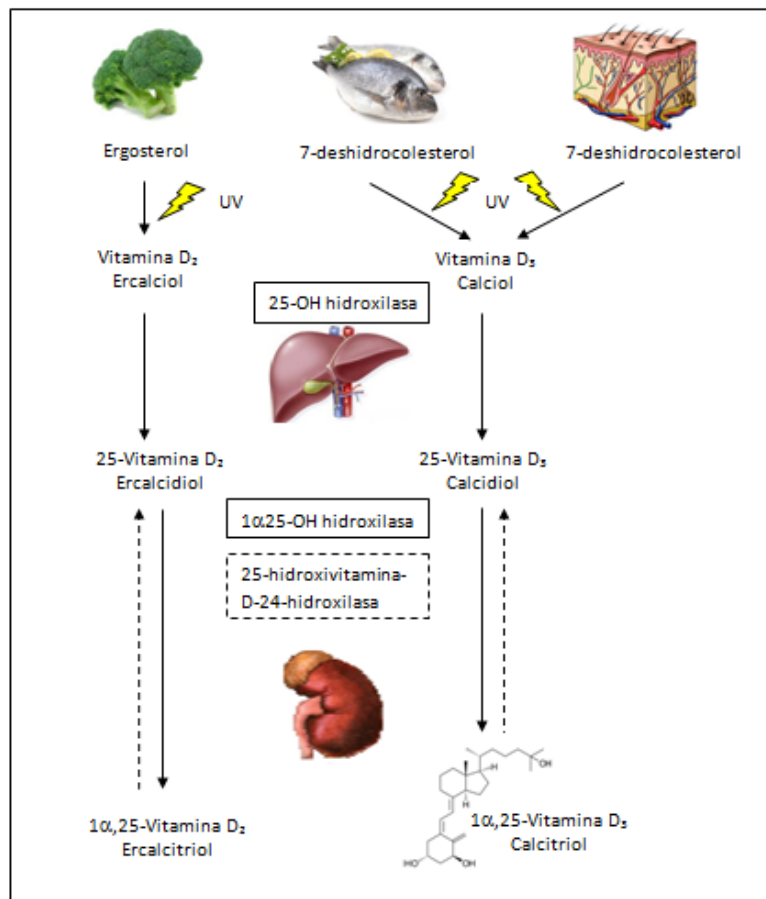


Figura 5. Esquema de la regulació de la síntesi de vitamina D. Adaptat i traduït de: Navarro-Moreno MA et al⁴⁹ i Obi Y et al⁵¹

La vitamina D i els seus metabòlits són molècules liposolubles amb baixa afinitat per l'aigua. Per això, en la circulació sistèmica es transporten associades majoritàriament a la *vitamin D binding protein* (DBP), presentant aquesta proteïna més afinitat per el calcidiol que per el calcitriol⁴⁰.

Tan el colecalciferol com el ergocalciferol són activats mitjançant un procés que requereix dues hidroxilacions⁴⁹. La primera es produeix en el fetge^{40,49,51}, a través de la 25-hidroxilasa o CYP27A1⁴⁰, i la segona es produeix a nivell renal^{40,49,51}, mitjançant la 1 α ,25-hidroxilasa o CYP27B1⁵¹, formant-se l'hormona biològicament activa (Figura 5). Tan l'ercalcidiol com el calcidiol tenen activitat biològica activa però és superior la del calcitriol⁴⁹.

El calcidiol té una vida mitjana més elevada que el calcitriol, entre 2 i 3 setmanes. Per això, la 25-OH vitamina D o calcidiol és un bon indicador per a mesurar les reserves corporals de vitamina D⁵¹.

La hidroxilació hepàtica està poc regulada, depenent bàsicament de la quantitat de substrat disponible per a la seva síntesi. Pel contrari, la hidroxilació renal està fortament regulada, sent estimulada quan els nivells de calci i fosfat són baixos⁴⁰. Mentre la PTH estimula la síntesi de calcitriol, el FGF-23 la redueix. Que predomini una de les dues accions sobre l'altre dependrà de diferents factors, incloent els efectes concomitants com la hiperfosfatèmia, l'acidosi metabòlica i les toxines urèmiques⁴¹. En menor mesura, aquest enzim també està regulat per altres factors com la calcitonina, l'hormona del creixement, la somatomedina C, la insulina, la prolactina, els estrògens, les prostaglandines i el Klotho⁴⁰.

La vitamina D també es regulada a nivell renal a través de la 25-hidroxivitamin-D-24-hidroxilasa, o CYP24, que inactiva el calcitriol. La PTH actua com a inhibidor d'aquest enzim mentre que el calcitriol n'és inductor. En menor mesura, la insulina, la somatomedina C, l'hormona del creixement i les hormones sexuals també la poden regular⁴⁰.

El fetge i el ronyó no són els únics òrgans capaços d'activar vitamina D. Existeix 25-hidroxilasa extrahepàtica, 1 α ,25-hidroxilasa i 25-hidroxivitamin-D-24-hidroxilasa extrarenals. La síntesi de calcitriol extrarenal però, exerceix accions paracrines i autocrines no relacionades amb el metabolisme del calci i del fosfat i no està regulat ni per la PTH, ni pel calci ni pel fosfat. Només en determinades situacions patològiques, com en la sarcoïdosi, la tuberculosi o altres granulomatosis, alguns limfomes i algunes neoplàsies, pot contribuir de manera significativa en els valors de calci i fosfat sèrics⁴⁰.

La vitamina D exerceix les seves accions a través del receptor de la vitamina D (VDR). El VDR és un receptor nuclear^{38,40,41,49,51}. El calcitriol, transportat per al DBP i introduït a la cèl·lula per endocitosi, s'uneix al VDR a nivell citosòlic. Aquest complex es trasllada al nucli cel·lular on s'heterodimeritza amb altres receptors hormonals com el receptor retinoide, i, aquest complex, s'uneix a la seqüència de l'ADN anomenada element de resposta de la vitamina D o VDRE en les regions promotores dels gens que regula^{40,41}. La vitamina D també pot exercir algunes accions biològiques sense requerir regulació genòmica i independent del VDR⁴¹. A part de la glàndula paratiroide, el VDR també es troba distribuït en la majoria de teixits⁴⁰.

A nivell de l'acció sobre el metabolisme del calci i el fosfat, es pot dir que la vitamina D és una hormona hipercalcemiant i hiperfosfatemiant^{38,40,41}. A part de la seva acció a nivell de la glàndula paratiroide, la vitamina D també realitza les següents accions:

- A nivell ossi, estimula principalment la formació òssia, tan directa com indirectament, encara que també pot estimular la resorció òssia⁴⁰.

- A nivell gastrointestinal, incrementa l'eficiència en l'absorció de calci i fosfat dietètic^{31,32,38,50}.

- A nivell renal, incrementa la reabsorció de calci i del fosfat³⁸.

1.2.3.3. Factor de creixement de fibroblasts-23

El factor de creixement de fibroblasts-23 (FGF-23) és un pèptid de 251 aa, membre de la família de les fosfatones^{32,52}. Es considera com el principal regulador de la homeòstasi del fosfat⁴⁰. El FGF-23 es sintetitza principalment pels osteòcits i els osteoblasts⁵², encara que també pot ser sintetitzat en l'hipotàlem, els ovaris, els testicles, el timus, el cervell, el plexe coroide i en el cor⁵³.

L'activitat biològica està relacionada amb l'acció de la proteïna sencera, encara que en la circulació sistèmica també es presenten fragments C-terminal inactius. Aquests es poden acumular en pacients amb MRC⁵³.

Hi ha molts aspectes encara per determinar sobre la regulació del FGF-23⁵². Actualment, però, es coneix que, el FGF-23 es sintetitza en resposta a una elevació crònica dels nivells de fòsfor dietètic en presència de vitamina D.

També regulen la síntesi del FGF-23 les concentracions de calci dietètic, de calcitriol, de Klotho, de ferro⁵² i altres factors locals ossis. La PTH exerceix tant una acció directa a través del PTHR1 dels osteoblasts⁴⁷ com una acció indirecta, al incrementar les concentracions de vitamina D, però no constitueix el principal mecanisme de regulació⁵³ (Taula 13).

↑ FGF-23
↑ crònic PO ₄ (amb presència de vitamina D)
↑Ca (amb i sense presència de vitamina D)
↑Vitamina D
↑Klotho
↑PTH
↑Ferro

Taula 13. Principals reguladors de la síntesi i alliberament del FGF. Adaptat de: Diniz et al⁵²

A part de les seves accions a la glàndula paratiroide, el FGF-23 realitza les següents accions:

-A nivell renal, el seu òrgan diana, on incrementa l'excreció de fosfat^{38,52} per disminució del co-transportador sodi-fosfat^{52,53}. El FGF-23 actua a nivell del mateix receptor de la PTH, però de manera independent a aquesta³².

També disminueix les concentracions de calcitriol^{38,52}, per inhibició de la 1 α ,25-hidroxilasa i activació de la 25-hidroxivitamina-D-24-hidroxilasa⁵².

-A nivell gastrointestinal, disminueix l'absorció de fosfat, al disminuir les concentracions de calcitriol i al disminuir l'expressió del co-transportador mediat per vitamina D⁵².

-A nivell ossi, disminueix la mineralització òssia^{48,52}. Aquesta acció no dependria de les seves accions en l'homeòstasi del fosfat⁵².

El FGF-23 exerceix les seves accions a través dels receptors FGFR 1C, 3C, 4⁵² i 5^{47,53} que pertanyen a la família dels receptors del factor de creixement de fibroblasts. Aquests són receptors transmembrana associats a tirosina-cinasa. El FGFR 1C està implicat en la regulació del metabolisme del fosfat juntament amb el co-receptor Klotho⁵³.

Klotho és una proteïna transmembrana que s'expressa majoritàriament en el túbul contornejat distal⁴⁷ i també en la glàndula paratiroide i en el teixit vascular⁵³. Klotho permet incrementar l'afinitat i la robustesa de la unió entre el FGF-23 i el FGFR^{47,52,53}, permetent la transducció de senyals intracel·lulars que condueixen a l'acció biològica. La síntesi de Klotho està regulada negativament pel FGF-23 i positivament per la vitamina D. D'altra banda, Klotho també exerceix accions independents del FGF-23 en els osteoblasts i a nivell renal, on també exerceix una acció fosfatúrica al modificar el co-transportador de sodi i fosfat⁴¹.

En els pacients amb MRC, s'ha observat un increment dels nivells de FGF-23 acompanyats d'un descens dels nivells de Klotho, fenomen que s'agreuja amb el deteriorament de la funció renal^{47,52,53}. Com a conseqüència, en situació normal, el complex FGFR/ co-receptor Klotho disminueix la síntesi de PTH a nivell de la glàndula paratiroide. A mesura que avança la MRC i les concentracions de Klotho, aquest efecte desapareix⁴¹.

En alguns teixits, però, el FGF-23 pot exercir una acció a través de FGFR independent de Klotho⁴³.

1.2.3.4. Calcitonina

La calcitonina és un pèptid de 37 aa secretat per les cèl·lules parafoliculars o cèl·lules C de la glàndula tiroide^{40,54}. És una hormona hipocalcèmica i el seu principal estímul és l'increment en les concentracions de calci de manera sobtada, tot i que sembla presentar un fenomen d'adaptació a la hipercalcèmia. La calcitonina presenta una relació sigmoïdal amb el calci, de manera que situacions d'hipocalcèmia disminueixen la secreció de calcitonina però no la suprimeixen del tot. Tot i això, sembla que la hipercalcèmia induïda per vitamina D no estimularia la secreció de calcitonina. L'activació del CaSR i d'hormones gastrointestinals com la gastrina també estimulen la síntesi de calcitonina, mentre que nivells elevats de vitamina D en suprimeixen la secreció i la síntesi⁵⁴.

La calcitonina es metabolitza principalment al ronyó, trobant-se elevada en els pacients amb MRC, encara que no ha mostrat efectes sobre les alteracions òssies en aquesta condició⁵⁴.

Les seves accions són:

- Disminueix la resorció òssia^{41,54}, per inhibició immediata però a curt termini dels osteoclasts⁵⁴ i accelera la captació de calci i fòsfat en la pròpia matriu òssia⁹.
- Incrementa la síntesi de vitamina D, al incrementar la síntesi de 1α hidroxilasa⁵⁴.

La calcitonina exerceix les seves accions mitjançant el receptor de la calcitonina (CTR), receptor acoblat a proteïnes G. Els CTR es troben en l'osteoclast, en el ronyó, en el sistema nerviós central, en la hipòfisi i en les cèl·lules limfàtiques i tumorals⁴⁰.





1.2.4.Regulació de l'homeòstasi del calci-fosfat. Resum

Per tant, les principals hormones implicades en la regulació de l'homeòstasi del calci i del fosfat són la PTH, la vitamina D i el FGF-23, que actuen en diferents òrgans com l'intestí, l'os, el ronyó i la glàndula paratiroide. D'una banda, exerceixen una regulació directa sobre les concentracions del calci i el fosfat i de l'altre es regulen a ells mateixos, per increment o disminució de la síntesi de les pròpies hormones o bé mitjançant l'increment o la disminució dels receptors sobre els quals actuen.

Així, d'una banda:

-A nivell gastrointestinal, actua bàsicament la vitamina D, incrementant l'absorció del calci i del fòsfor de la dieta⁴.

-A nivell ossi, la PTH estimula la resorció òssia, incrementant les concentracions de calci i fosfat⁴. El FGF-23 també modula la resorció òssia, amb una potencial acció directa sobre els osteoblasts i la matriu de mineralització⁷, mentre que la vitamina D té un efecte dual, és a dir, participant tant en la formació com en la resorció òssia²⁶ (Taula 14).

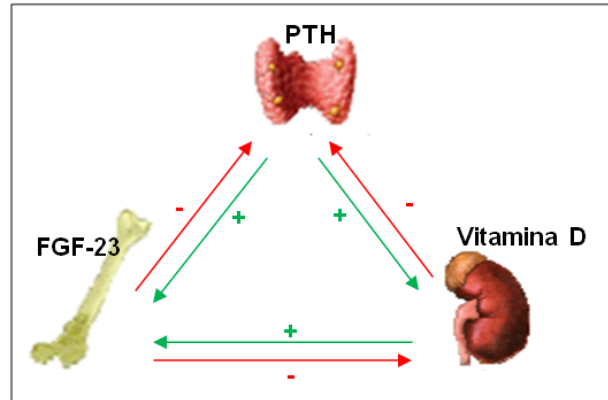
				
↑PTH crònica	----	↑ resorció òssia	↑ reabsorció Ca ↓ reabsorció P	----
		↑ FGF-23	↑ vitamina D	
↑Vitamina D	↑ absorció Ca ↑ absorció P	↑ formació òssia Resorció òssia	↑ reabsorció Ca ↑ reabsorció P	----
		↑ FGF-23		↓ PTH
↑FGF-23		↑ resorció òssia	↓ reabsorció P	
			↓ vitamina D	↓ PTH

PTH: hormona paratiroïdal; FGF-23: factor de creixement de fibroblasts 23

Taula 14. Resum de les accions directes de la PTH, la vitamina D i el FGF-23 quan els seus valors estan incrementats, sobre la regulació de l'homeòstasi del calci i del fosfat. Adaptat de Blaine J et al³¹, Tejwani V et al³², Saliva W et al³⁸, Drüeke TB⁴¹, Cunningham J et al⁴⁸, Navarro-Moreno M et al⁴⁹ i Aguado P⁵⁰

-A nivell renal, tant la PTH com la vitamina D incrementen la reabsorció de calci. En canvi, tenen efectes contraposats amb el fòsfor. Mentre la vitamina D incrementa la reabsorció de fòsfor, tant la PTH com el FGF-23 la disminueixen⁴.

D'altra banda, la PTH incrementa l'expressió del gen del FGF-23 a nivell ossi²⁵ i incrementa la síntesi de vitamina D a nivell renal per estimulació de l'activitat de la 1- α -hidroxilasa renal^{4,25}. Al seu torn, la vitamina D estimula la producció de FGF-23 a nivell dels osteoblast i osteoclast³² però inhibeix la transcripció del gen de la PTH a la glàndula paratiroide. Finalment, el FGF-23 inhibeix la producció de PTH a la glàndula paratiroide i disminueix les concentracions de calcitriol a nivell renal, el que, de manera indirecta, activa la síntesi de PTH³² (Figura 6).



PTH: hormona paratiroidal; FGF-23: factor de creixement de fibroblasts 23

Figura 6. Regulacions entre la PTH, la vitamina D i el FGF-23.
Adaptat i traduït de: Tejwani V et al³².

1.3.L'HIPERPARATIROIDISME SECUNDARI A MALALTIA RENAL CRÒNICA

La prevalença del hiperparatiroidisme secundari a MRC (HPTS) ha sigut poc estudiada. Tanmateix, l'HPTS s'ha observat en els pacients amb estadi 3 entre un 20% i un 60%, arribant a un 90% en els pacients que presenten un TFG <20ml/min^{55,56}. Actualment, existeix controvèrsia sobre el factor desencadenant del HPTS⁵² i la seqüència en concret en l'aparició de les anormalitats metabòliques⁴¹. Tanmateix, la hipòtesi més àmpliament acceptada és que el propi avanç de la MRC actua com a agent causal^{41,52}. De fet, la MRC actuarà com a element desencadenant i prolongador d'un mecanisme compensatori que, al principi, aconseguirà mantenir els valors de calci i fòsfat dins del rang de la normalitat però que a llarg termini és contraproduent.

1.3.1.Fisiopatologia

El deteriorament de la funció renal produeix un increment en la retenció de fòsfat^{38,52}. L'increment en les concentracions de fòsfat sèric, al seu torn, estimulen la síntesi i secreció del FGF-23 a nivell ossi, per tal de disminuir el valor sèric de fòsfat⁵². Aquest increment del FGF-23^{48,52}, junt amb els nivells elevats de fòsfat⁴⁶, disminueixen els nivells de la 1,25-hidroxitamina D^{48,52}. Tant el dèficit de calcitriol, per disminució de l'absorció de calci, com el fòsfat, per la formació de CaHPO₄³⁸, produeixen un estat transitori d'hipocalcèmia^{38,48,52}.

El dèficit de calcitriol, l'excés de fòsfat i, sobretot la hipocalcèmia generada, estimulen la síntesi i alliberament de la PTH^{38,41,48} (Figura 7).

Per tal de restaurar la calcèmia, la PTH estimula la cèssió de calci de l'os al fluid extracel·lular amb l'increment del remodelat ossi, estimula

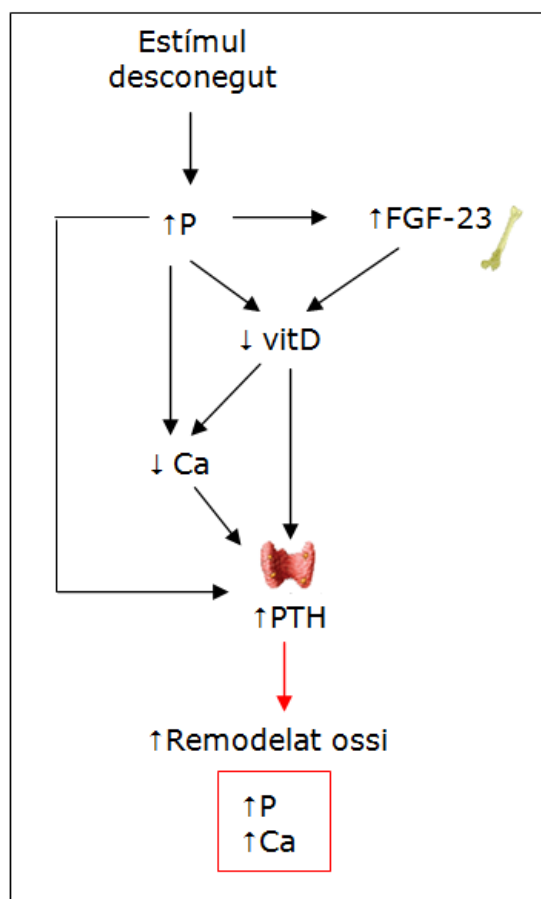


Figura 7. Fisiopatologia de l'HPTS. Adaptat i traduït de: Diniz et al⁵². P: fòsfat; FGF-23: factor de creixement de fibroblastes 23; VitD: vitamina D; Ca: calci; PTH: hormona paratiroidal

l'absorció de calci per increment de la vitamina D i incrementa la reabsorció del calci urinari.

Aquests efectes, però, tenen un impacte negatiu sobre els valors sèrics de fosfat, ja que la unitat estructural de l'esquelet són els cristalls d'hidroxiapatita²⁹, el que implica que, no només hi ha cessió del calci sinó també de fosfat a l'incrementar el remodelat ossi. A més, la vitamina D també estimula l'absorció gastrointestinal de fosfat^{32,38}. Aquest fosfat, contribueix encara més a la retenció de fosfat i estimula, a la vegada, més secreció de FGF-23^{32,38} i PTH³⁸.

En un primer moment, el FGF-23 exerceix un control negatiu sobre la síntesi i secreció de la PTH³². També en un primer moment, l'acció fosfàtica del FGF-23 i de la PTH aconsegueix mantenir els valors de fosfat dins de la normalitat, disminuint un 15% la reabsorció de fosfat³⁸.

Tanmateix, el deteriorament de la funció renal acaba trencant aquest equilibri tant fràgil⁵². D'una banda, s'observa una disminució de α -Klotho^{41,52}, en part, produïda pels nivells elevats de FGF-23⁵². Amb l'absència del co-receptor del FGFR, el FGF-23 perd l'efecte inhibitori que realitza a la glàndula paratiroide sobre la síntesi de PTH⁴¹. De l'altra, quan la funció renal està greument afectada, sobretot a partir de la TFG < 30 ml/min/1.73 m², ni els nivells elevats de FGF-23 ni els nivells de la PTH aconsegueixen eliminar el fosfat a nivell renal³⁸. Com a conseqüència, els nivells de fosfat es mantenen constantment per sobre del nivell normal. La PTH també deixa de tenir efecte a nivell renal però manté la seva activitat a nivell ossi, on continua estimulando l'alliberació de més calci i fosfat⁵², establint-se un cercle viciós amb increments crònics de PTH, fosfat³⁸, FGF-23 i disminució crònica de la vitamina D⁵² (Figura 8).

A més, es produeixen dos fenòmens que també empitjoren l'HPT. D'una banda, s'ha observat que nivells elevats de PTH poden conduir a una disminució del PTHR ossi com a resposta adaptativa⁵³. Això, amb canvis en el microambient per les toxines urèmiques o l'acidosi metabòlica que es produeix en la MRC⁴¹, la hiperfosfatèmia, el dèficit de calcitriol²³, la presència de varies isoformes del PTHR o una possible disminució en la presència d'aquests receptors, condueixen a una resistència òssia a l'acció de la PTH⁴¹, el que, al seu torn, fa necessari un increment en els nivells de PTH per mantenir la calcèmia⁵⁷. D'altra banda, la hiperestimulació crònica de la glàndula paratiroide condueix a una hipertròfia i/o hiperplàsia del teixit paratiroidal, primer de manera difusa i posteriorment de manera nodular^{41,48}. Aquest teixit hiperplasiat, especialment el nodular, es caracteritza per la disminució del nombre de receptors de CaSR, VDR^{41,48} i FGFR1C⁴⁸, el que es tradueix en un menor control de l'HPT, estimulando encara més la síntesi i secreció de la PTH^{41,48}.

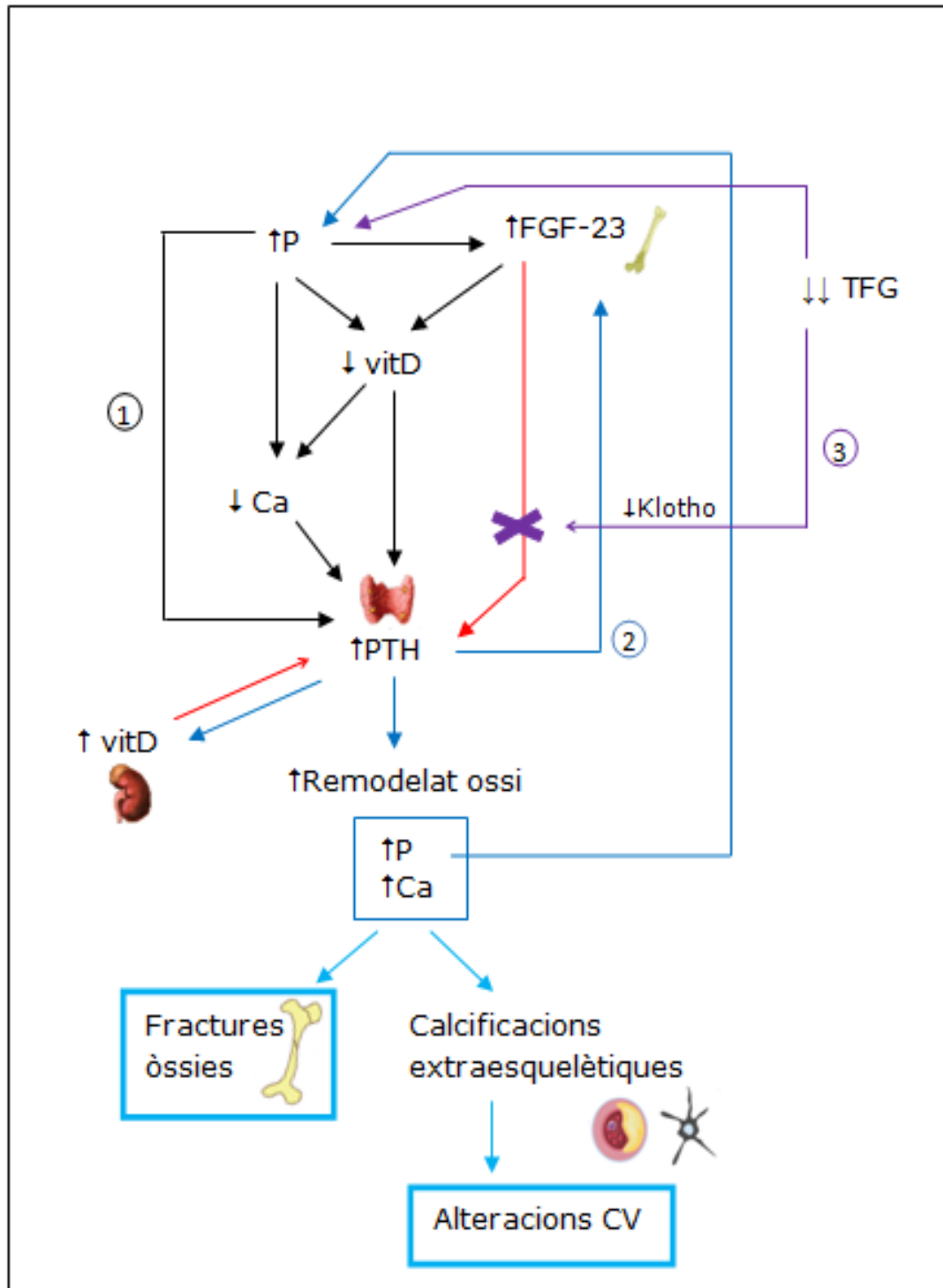


Figura 8. Fisiopatologia completa de l'HPTS. 1.Negre. Estimulació de la síntesi i secreció de PTH. 2.Blau. Conseqüències de l'activació de la PTH. 3.Lila. Conseqüències de l'empitjorament de la funció renal. Adaptat i traduït de: Diniz et al⁵². P: fosfat; FGF-23: factor de creixement de fibroblasts 23; vitD: vitamina D; Ca: calci; PTH: hormona paratiroidal; TFG: taxa de filtració glomerular.

1.3.2. Conseqüències de l'HPTS

La sobreexpressió crònica dels nivells de PTH incrementa el remodelat ossi, ocasionant alteracions esquelètiques. D'altra banda, també incrementa les concentracions sèriques de calci i fosfat, originant alteracions cardiovasculars i altres símptomes i signes derivats del dipòsit del calci i fosfat en diferents parts de l'organisme com el síndrome de l'ull vermell, la calcificació cutània, la pseudogota i l'artràlgia⁴¹.

1.3.2.1. Alteracions del remodelat ossi

L'esquelet ossi està en continua remodelació per adaptar la seva duresa a les necessitats canviants del creixement i l'activitat física. L'os vell, danyat i innecessari és eliminat pel procés de resorció òssia i substituït per formació de nou os²⁹. En funció de l'edat, el balanç net d'aquests processos pot variar. En la infantesa i adolescència, el balanç és positiu (formació > resorció), en els adults joves sans el balanç és neutre (formació = resorció) i, finalment, en persones d'edat avançada aquest balanç és negatiu (formació < resorció), conduint a la pèrdua de massa òssia²⁹.

El recanvi ossi, però, també es produeix de manera fisiològica amb l'objectiu principal de reparar danys microscòpics que es produeixen a l'esquelet com a conseqüència de l'estrès mecànic diari sobre l'os⁵⁸. El remodelat ossi és regulat per elements tant sistèmics com locals. Dins dels factors sistèmics, s'inclouen la PTH, el fosfat, la vitamina D, l'esclerostina circulant⁵⁸ i el FGF-23⁵².

En la MRC es produeixen múltiples canvis fisiopatològics com l'HPTS, les anormalitats de la síntesi de la vitamina D, la retenció del fosfat, l'acidosis metabòlica crònica i l'increment d'esclerostina i FGF-23 que, independentment o col·lectivament, alteren el remodelat o la mineralització òssia⁵⁸.

Anormalitats en la qualitat i la quantitat de l'estructura òssia poden conduir a un increment en la fragilitat òssia, resultant en fractures òssies³. Per això, la MRC, fins i tot en estadi 3, ha sigut identificada com a factor de risc en el increment del risc de fractura⁵⁸, per deteriorament de la resistència esquelètica⁴⁰. Aquesta incidència incrementa a mesura que disminueix la TFG, sent el doble que la població normal amb TFG de < 60 i 45 ml/min/1.73 m² i sent quatre vegades més en pacients amb TFG < 15 ml/min/1.73 m²⁵⁹. Com a conseqüència, s'ha observat que un 14-60% dels pacients en estadis 3-4 de MRC i >50-65 anys pateixen una fractura òssia³.

Les alteracions de la morfologia i l'arquitectura òssies pròpies de la MRC⁶⁰ quantificables per biòpsia òssia²⁸ reben el nom d'osteodistròfia renal⁶⁰ (Taula 15).

L'alteració òssia més freqüent en l'HPTS és l'osteïtis fibrosa, i es presenta en aproximadament un 32% dels en estadis 3-5 de MRC, encara que també es habitual trobar la presència de formes mixtes (20%) i malaltia òssia adinàmica (18%) mentre que un 16% dels pacients pot presentar una estructura òssia normal³.

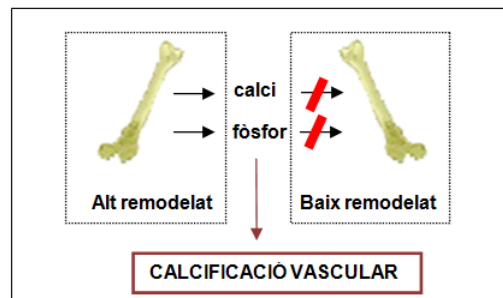
L'osteïtis fibrosa es caracteritza per un l'alt remodelat ossi (AR), que apareix progressivament i en paral·lel al deteriorament de la funció renal⁶⁰. L'AR es caracteritza per la presència abundant d'osteoclasts, osteoblasts i fibrosi i condueix a una disminució de la resistència esquelètica⁵⁹. L'única causa del AR és l'HPTS^{59,60}.

En canvi, la malaltia òssia adinàmica (MOA) es caracteritza per la presència d'un baix remodelat ossi (BR), a conseqüència d'un excés en la supressió de PTH. En pacients amb diàlisi, es considera la presència de MOA amb valors de PTH < 150 pg/ml, ja que aquests valors no són suficients per mantenir un remodelat ossi adequat. Una causa freqüent de MOA és l'ús excessiu de vitamina D i quelants de fosfat a base de sals de calci^{59,60}.

Alteració	Tipus remodelat	Mineralització	Volum
Qualitatives			
Osteïtis fibrosa	Alt	Normal	----
Malaltia òssia adinàmica (MAO)	Baix	Normal	----
Osteomalàcia	Baix	Anormal	----
Formes mixtes	Alt	Anormal	----
Quantitatives			
Osteosclerosi	Alt / Baix	----	Incrementat
Osteopènia Osteoporosi	Alt / Baix (més freqüent)	----	Disminuït

Taula 15. Principals alteracions de la morfologia i arquitectura òssies. Adaptat i traduït de: Torregosa V. et al²³

Tal i com es mostra a la Figura 9, tant l'AR com el BR poden propiciar les calcificacions vasculars^{59,60}. Mentre l'AR allibera calci i fòsfor de l'os, el BR n'impedeix la seva incorporació⁶⁰. Com a conseqüència, en tots dos casos, es facilita la



disponibilitat d'un excés de calci i fòsfor a nivell del fluid extracel·lular, que s'acaba dipositant a nivell vascular i altres teixits tous⁶⁰.

Figura 9. Mecanisme de calcificació vascular produïda per l'AR i el BR. Adaptat i traduït de: Lorenzo V. et al⁶⁰

1.3.2.2. Alteracions cardiovasculars

Els pacients amb MRC tenen un major increment del risc d'esdeveniments adversos CV respecte a la població general de la mateixa edat⁶¹. Aquest risc està associat a la presència de calcificacions vasculars, valvulars i tissulars. En els pacients amb MRC, a part dels factors de risc per al desenvolupament de calcificacions vasculars en la població general⁶², s'ha d'afegir factors com la urèmia, canvis hemodinàmics, increment de l'estrès oxidatiu⁷ i les alteracions del metabolisme mineral⁶³, que acceleren els canvis en les estructures vasculars que es produeixen de manera natural amb l'edat⁶¹. Com a conseqüència, més de la meitat dels pacients amb MRC moren per complicacions CV, incloent infart de miocardi, insuficiència cardíaca i mort sobtada⁶⁴. Aquest increment de la mortalitat també s'observa en pacients en estadi 3-5 de MRC⁶.

Nivells elevats de calci i fòsfor estimulen la calcificació vascular per diferents mecanismes. D'una banda, el dipòsit passiu de microcristalls de calci i fòsfor promouen la formació de nuclis de mineralització de la matriu extracel·lular de les cèl·lules de la musculatura llisa vascular (CMLLV). D'altra banda, nivells elevats de calci i, especialment de fòsfor, estimulen la transformació activa de les cèl·lules en cèl·lules osteocondrogèniques, en un procés similar al que es produeix en la formació de l'os⁶². En condicions basals, les CMLLV tenen una mínima quantitat de proteïnes calcificants⁶⁰. En determinades circumstàncies, com increments de fòsfor extracel·lular, s'activa la síntesi de proteïnes procalcificants com Runx2, fosfatasa alcalina o osteopontina, s'inhibeix l'expressió de proteïnes inhibidores de la mineralització com les *bone morphogenic proteins* i s'estimula la formació i alliberament de les vesícules matrius.

Aquestes vesícules contenen cristalls d'hidroxiapatita i fibres de col·lagen que, gràcies a la presència de nivells elevats de calci extracel·lular, seran nuclis de mineralització un cop alliberades a la matriu extracel·lular. A més, tant el calci com el fòsfat, estimulen l'apoptosi de les CMLLV,

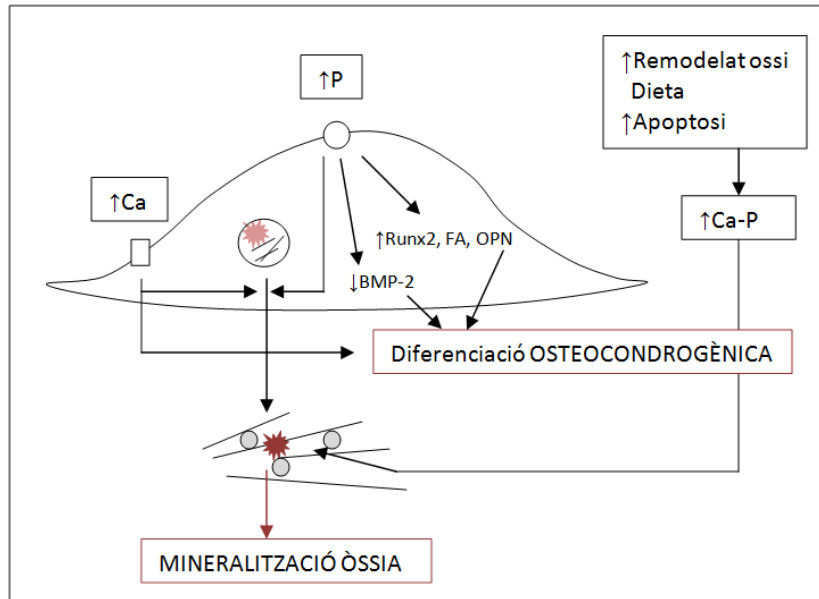


Figura 10. Esquema de l'implicació del calci i el fòsfat en la calcificació vascular de les cèl·lules de la musculatura llisa vascular. Adaptat i traduït de: Shanahan CM et al⁶²

incrementant el dipòsit de minerals a la matriu extracel·lular (Figura 10)⁶².

A part del fòsfat, el calci i el producte calci-fòsfat, també tenen un paper en la calcificació vascular, així com situacions clíniques com la hiperlipèmia, la diabetis⁶³ i altres situacions clíniques on es produeixi un dany tissular⁶². Les toxines urèmiques, l'estrès oxidatiu i els mediadors inflamatoris presents en la MRC també afavoreixen la calcificació⁶³.

A més, actualment s'ha descrit la presència de CaSR, VDR i FGFR a la musculatura llisa vascular. Alguns autors han observat que nivells alts i baixos de PTH, vitamina D i nivells elevats de FGF-23 estarien relacionats amb esdeveniments adversos CV, encara que queda per resoldre el mecanisme exacte i les diferents interconnexions⁴³. També s'ha observat que l'estimulació del CaSR de les CMLLV estaria relacionada amb una disminució de la calcificació vascular ja que activaria la síntesi de proteïnes inhibidores de la calcificació vascular⁶².

Les calcificacions vasculars poden afectar a tot l'organisme. Les seves conseqüències dependran del tipus de calcificació, i la seva localització, en la túnica íntima o mitjana, i, en el cor, valvular o miocàrdica⁴³. Habitualment, en pacients amb MRC, es pot trobar:

- Calcificacions vasculars de la túnica mitjana de les arteries de calibre mitjà o arteriosclerosi. Aquestes calcificacions són les més freqüents en pacients amb MRC⁶¹ i condueixen a rigidesa arterial, increment de l'ona de pols, pèrdua de la compliança arterial, hipertròfia ventricular esquerra, disfunció diastòlica, hipoperfusió coronària i, finalment, insuficiència cardíaca⁴³.

-Calcificacions a la túnica íntima de les grans arteries, bàsicament secundària a la calcificació de plaques ateroscloròtiques, que poden incrementar el risc de trombosi arterial, inestabilitat de la placa i infart de miocardi. A nivell del miocardi, la calcificació de les vàlvules cardíques, ja siguin natives o protèsiques, és una causa important de disfunció de la vàlvula aòrtica i mitral, encara que rarament són causa d'insuficiència cardíaca greu⁴³.

-Arteriopatia urèmica calcificant o calcifilaxi, on els dipòsits de calci acaben produint ulceracions necròtiques de la pell, amb petits dipòsits càlcics, que eventualment es gangrenen^{43,60}.

En pacients amb MRC, la calcificació vascular cardiovascular és molt més prevalent, més greu i amb una evolució més ràpida que la població en general³. En pacients no dialitzats, la calcificació cardiovascular també es presenta de manera significativa, encara que menys desenvolupada⁶².

1.3.3.Evolució dels paràmetres bioquímics en l'HPTS

Hi ha pocs estudis que descriuïn els canvis en els paràmetres bioquímics que es produeixen en l'HPTS al llarg dels diferents estadis renals. Tanmateix, es coneix que el FGF-23 comença a incrementar-se d'una manera progressiva quan la TFG baixa de 90-60ml/min⁶². En paral·lel, es produeix una disminució dels valors de Klotho^{41,64}. El calcitriol comença a disminuir quan el FG baixa de 60-70ml/min mentre que l'elevació de la PTH es presenta quan el FG està entre els 50-45ml/min⁶¹. Els nivells de calci i fosfat, però, solen mantenir-se dins dels rangs de normalitat fins a FG <20ml/min, on presenten tendència a la hiperfosfatèmia⁵² i a la

hipocalcèmia⁶⁵. Tot i que la hiperfosfatèmia és més freqüent en estadis 4 i 5 de MRC, l'estudi de la *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*⁶⁶ ja va trobar nivells lleugerament més elevats de fosfat sèric en pacients en estadi 3 de MRC respecte als pacients sense MRC⁶⁷.

1.3.4. Diagnòstic de l'HPTS

El diagnòstic i seguiment de l'HPTS habitualment es realitza a través dels paràmetres subrogats de laboratori⁴¹, com la PTH, el calci, el fosfat i la vitamina D, dels quals es requereix un seguiment periòdic³.

La tècnica d'elecció per al diagnòstic de l'osteodistròfia renal és la biòpsia òssia²³. Tanmateix, en els últims 20 anys, el diagnòstic de l'HPTS s'ha realitzat en base als nivells de PTH⁴¹ ja que el valor bioquímic de la PTH es correlaciona amb el remodelat ossi, el que evita la necessitat de realitzar una biòpsia òssia diagnòstica en la majoria de situacions. S'ha provat d'utilitzar altres marcadors del remodelat ossi, però cap ha millorat el poder predictiu de la PTH i, per tant, no està justificat el seu ús sistemàtic²³. Tanmateix, la fosfatasa alcalina total, i en alguns casos, la fosfatasa alcalina òssia, podrien ser útils, junt amb la PTH, com a predictors del recanvi ossi⁶⁰. A nivell cardiovascular, la PTH és considerada una toxina⁴³. Tot i que no s'ha establert una associació entre nivells de PTH i lesions cardiovasculars²³ o mortalitat⁶⁸, diferents autors han correlacionat nivells baixos i elevats^{43,69} o únicament elevats⁷⁰ de PTH amb un risc més gran de mortalitat. Un altre aspecte que complica el diagnòstic del HPTS amb la PTH és una certa variabilitat en els diferents assajos per a la seva determinació⁷¹.

Actualment, en pacients en diàlisi, es coneix que:

Nivell de PTH (pg/ml)	
>450-500 ⁶⁰	Alt remodelat (osteïtis fibrosa o forma mixta)
150-300²⁵	Valor òptim
100-<150 ⁶⁰	Baix remodelat (MOA o osteomalàcia)

Taula 16. Relació del nivell de PTH i el remodelat ossi en pacients en diàlisi. Adaptat i traduït de: K/DOQI²⁵ i Lorenzo V et al⁶⁰

En pacients sense diàlisi, hi ha controvèrsia sobre els valors de PTH que es consideren diagnòstics i objectius terapèutics. En la Taula 17 es mostren els valors recomanats de PTH segons la NKF/K-DOQI i la SEN:

Estadi de MRC	NKF/K-DOQI (pg/ml)	SEN (pg/ml)
3	35-70	35-70
4	70-110	70-110
5	150-300	70-110

MRC: Malaltia renal crònica

NKF/K-DOQI: National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative

SEN: Sociedad Española de Nefrologia

Taula 17. Recomanacions dels valors de la PTH proposades per la guia NKF/K-DOQI²⁵ i la SEN²³

La guia KDIGO no recomana cap valor de PTH, a causa de la manca d'informació sobre la relació entre nivells de PTH i millora en les variables clíniques.

En pacients sense diàlisi no hi ha establerts valors relacionats amb malaltia de baix remodelat.

El calci i el fosfat, per la seva banda, no tenen capacitat predictiva de la malaltia òssia subjacent però són decisius en el maneig terapèutic del pacient⁶⁰. A nivell cardiovascular, en canvi, els valors sèrics de calci i fòsfor adquireixen un paper molt important, al estar implicats en el procés de calcificació vascular, ja sigui pel dipòsit passiu de minerals com pel procés actiu de transformació de les cèl·lules de la musculatura llisa en cèl·lules osteocondrogèniques⁶.

Actualment, no hi ha un mètode rutinari per a la determinació del FGF-23²³.

Finalment, les calcificacions vasculars, són molt més difícils de diagnosticar, ja que actualment manquen tècniques de diagnòstic rutinàries^{23,60} i ni tan sols hi ha guies d'actuació clínica consensuades per l'avaluació i el seguiment de les calcificacions extraòssies de la MRC⁶⁰.

Actualment, s'està valorant la utilitat de la mesura clínica de FGF-23 o de la fracció excretada de fòsfor com una mesura de la retenció de fòsfor⁶⁰.

1.3.5.Tractament de l'HPTS

L'objectiu del tractament és disminuir els nivells de PTH mantenint els valors de calci i fosfat dins la normalitat³⁸, tenint en compte que sempre s'ha d'adequar a les característiques clíniques i objectius terapèutics globals de cada pacient més que assolir un valor objectiu en concret, assegurant un correcte remodelat ossi i considerant que el tractament pot provocar efectes adversos, més freqüents com més agressiu és aquest tractament²³.

Actualment, no hi ha un valor de PTH en el qual iniciar el tractament de l'HPTS però es recomana iniciar-lo quan els valors de PTH són superiors als nivells normals de manera persistent^{3,65}. Segons la Societat Espanyola de Nefrologia (SEN), el primer objectiu hauria de ser prevenir o disminuir la hiperfosfatèmia i posteriorment normalitzar els valors de vitamina D i PTH²³, encara que actualment alguns autors aposten per un enfocament múltiple amb combinacions de tractament que actuïn sobre el calci, el fosfat, la PTH, la vitamina D i el FGF-23⁷².

Per tal d'aconseguir aquests objectius, actualment s'utilitzen les següents opcions terapèutiques, ja sigui en monoteràpia o en combinació²³:

1.3.5.1.Reducció del fosfat de la dieta

És la mesura recomanada com a primera opció, tant davant de nivells de fosfat sèric elevats com valors de PTH elevats, amb restriccions de 800 a 1000 mg/dia de fosfat²⁵. La restricció de fosfats, però, pot conduir a malnutrició proteïca⁷, especialment en pacients d'edat avançada⁷³, ja que les fonts de fòsfor de la dieta són aliments rics en proteïnes¹⁰. La pobre palabilitat dels aliments disponibles restants propicia una baixa adherència a aquesta mesura⁷.

1.3.5.2.Quelants del fòsfor

Són medicaments que segresten el fòsfor de la dieta formant compostos de fosfat insoluble que s'excreten per la femta, impedit l'absorció del fòsfor⁷. Per maximitzar la seva acció, es recomana administrar-los durant o al final dels menjars rics en fosfats⁴¹.

Actualment es troben disponibles diferents tipus de quelants del fòsfor (Taula 18)⁷⁴. Els quelants del fòsfor basats en sals de calci constitueixen la primera línia de tractament, sent el carbonat de calci i l'acetat de calci els més utilitzats⁷. A més, en la majoria de pacients el seu ús també prevé d'un increment dels valors de la PTH⁴¹. Tanmateix, el seu ús crònic

Sals de calci	Calci carbonat Calci acetat
Polimèrics	Sevelamer hidroclorur/ carbonat Bixalomer Lantà carbonat Colestiramina
Sals de magnesi	Magnesi carbonat
Sals de ferro	Citrat fèrric Sucrofèrric oxihidroxid
Sals d'alumini	Hidroxid d'alumini

pot incrementar el risc a la hipercalcèmia, el baix remodelat

Taula 18. Quelants del fòsfor disponibles. Adaptat i traduït de: Rodríguez M et al⁷³ i Floege J et al⁷⁴

ossi i a la calcificació vascular i tissular per aport extra de calci present en la seva estructura⁷³. De fet, es recomana que la dosi total de calci element aportat pels quelants de fosfat càlcics no hauria de superar els 1500 mg/dia²⁵. Per això, en situacions d'hipercalcèmia²⁵, o amb presència de calcificacions vasculars⁴², es recomana restringir o no utilitzar aquest tipus de quelants²⁵.

Per evitar l'increment del risc de calcificació vascular, s'han desenvolupat altres quelants que no contenen sals de calci en les seves estructures com el sevelamer i el carbonat de lantà⁷. Per això, aquests quelants estarien recomanats en pacients amb hipercalcèmia o amb calcificacions vasculars i tissulars severes²⁵.

En general, tots els quelants del fòsfor poden presentar alteracions gastrointestinals, amb restrenyiment, diarrea, nàusees, vòmits i dolor abdominal⁷.

1.3.5.3. Vitamina D i anàlegs

Són medicaments que contenen la pròpia vitamina D, precursors i estructures anàlogues (Taula 19). Els pacients amb MRC es poden beneficiar del tractament amb vitamina D per dos motius. D'una banda, la vitamina D activa, o calcitriol, disminueix la síntesi i alliberació de la PTH a nivell de la glàndula paratiroide, observant-se disminucions del valor de la PTH en els diferents estadis renals, incloent pacients no dialitzats⁷³. D'altra banda, els pacients amb MRC presenten una disminució progressiva dels nivells de 1,25(OH)-vitamina D a mesura que

disminueix la funció renal¹⁰, associat a desenvolupament i progressió del HPTS⁷³, increment del risc de fractures i mortalitat¹⁰. L'objectiu és aconseguir valors de 25-OH-vitamina D de 30 ng/ml³, encara que alguns autors associen a un bon control de la PTH valors de 25-OH-vitamina per sobre de 20 ng/ml⁷³.

Vitamina D2		Vitamina D3	
<i>Vitamina D nutricional</i>	<i>Anàlegs vitamina D</i>	<i>Vitamina D nutricional</i>	<i>Anàlegs vitamina D</i>
Ergocalciferol	Paricalcitol Doxercalciferol	Colecalciferol Calcifediol	Calcitriol Alfacalcidol Maxacalcitol

Taula 19. Vitamina D i anàlegs disponibles. Adaptat i traduït de : Rodriguez M et al⁷³

L'administració de vitamina D pot produir hipercalcèmia, hiperfosfatèmia i un increment del producte $Ca \times P^{7,41}$. Per tant, un requisit pel seu ús és tenir els nivells de calci i fosfat controlats. Per tal de controlar la PTH disminuint l'efecte calcèmic del calcitriol, s'han dissenyat diferents anàlegs de la vitamina D com el paricalcitol, el alfacalcidol, el doxercalciferol i el maxacalcitol⁶⁰. Aquests anàlegs presenten una afinitat diferent per cadascun dels receptors VDR. D'una banda, mantenen la mateixa afinitat que el calcitriol en el receptor VDR de la glàndula paratiroide, però de l'altre, presenten menys afinitat pel receptor VDR del tracte gastrointestinal, amb l'objectiu de reduir el risc d'hipercalcèmia i hiperfosfatèmia⁷.

A la pràctica clínica, hi ha diferents estratègies de tractament, l'ús en monoteràpia de calcitriol o anàleg de vitamina D, monoteràpia amb vitamina D nutricional (ergocalciferol, colecalciferol) o realitzar un tractament combinat amb els dos tipus de vitamina D⁷³.

1.3.5.4. Calcimimetics

Són medicaments que actuen a nivell del CaSR. Actualment, l'únic calcimimètic disponible al mercat és el cinacalcet, objecte d'aquest estudi. Tanmateix, es troba en investigació l'AMG 416 o etecalcetide, un activador directe del CaSR, d'administració intravenosa^{72,73}, el ASP7991 i el LEO 27847⁷².

1.3.5.5.Paratiroidectomia

Consisteix en l'extracció quirúrgica de teixit paratiroïdal. Pot ser parcial o total amb autotrasplantament immediat^{38,72}. Està indicada en pacients amb MBD-CKD severa que no respon a la teràpia farmacològica^{6,38} o si el seu ús està contraindicat de manera relativa o absoluta. Està recomanada en pacients amb valors persistents de PTH > 600-800 pg/ml, juntament amb un increment en les fosfatases alcalines totals plasmàtiques o òssies amb hipercalcèmia i/o hiperfosfatèmia^{6,38} persistent associada a greus calcificacions vasculars³⁸. Presenta varies complicacions, com la paratiromatosi o hipocalcèmia per avidesa òssia⁷⁴, i, en cas de paratiroidectomia total, hipoparatiroidisme crònic i MOA, amb conseqüències especialment perjudicials per aquells pacients que acabin amb trasplantament renal³⁸. En pacients en diàlisi, la paratiroidectomia s'ha associat amb una elevada taxa de mortalitat a curt termini però una baixa taxa de mortalitat a llarg termini³⁸.

1.3.5.6.Injecció local d'etanol i derivats de la vitamina D

En fases avançades de l'HPTS, la hiperplàsia de les glàndules és asimètrica, mentre unes incrementen molt de tamany, les altres es mantenen relativament petites. L'injecció local percutània d'etanol (PEIT), de vitamina D (PDIT)^{38,72} o dels dos components combinats⁷² té l'objectiu de disminuir el tamany i la capacitat funcional de les glàndules paratiroïdals de més tamany³⁸. Aquesta opció s'ha utilitzat en alguns casos d'HPTS resistent al tractament, però el seu ús encara no està universalitzat en la pràctica clínica fora del Japó³⁸.

1.4. EL CINACALCET

1.4.1. Indicacions aprovades

És un fàrmac calcimimètic tipus II²³ (Figura 11)⁷⁵ indicat en el tractament HPTS en pacients amb MRC en diàlisi, en monoteràpia o en combinació amb quelants del fòsfor i/o anàlegs de vitamina D. També està indicat per la reducció de la hipercalcèmia en pacients amb carcinoma de paratiroide i en pacients amb HPT primari quan la paratiroidectomia estigui contraindicada o no sigui clínicament adequada⁷⁶.

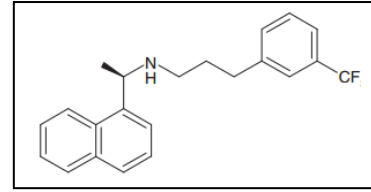


Figura 11. Estructura química del cinacalcet. De: Verheyen et al⁷⁶

1.4.2. Mecanisme d'acció

El cinacalcet actua com a modulador al·lostèric del CaSR. El cinacalcet s'uneix a l'extrem terminal de la setena regió transmembrana del CaSR, la qual cosa origina un canvi en l'estructura conformacional i en l'estereoselectivitat del receptor²³. Com a conseqüència, s'incrementa l'afinitat pel calci extracel·lular, provocant un desplaçament a l'esquerra en la corba d'afinitat calci-PTH (Figura 12)^{23,73,75}. El CaSR queda estabilitzat en la seva forma activa i es produeix una inhibició de la secreció de PTH²³, àdhuc amb concentracions disminuïdes de calci⁷³ (Figura 13).

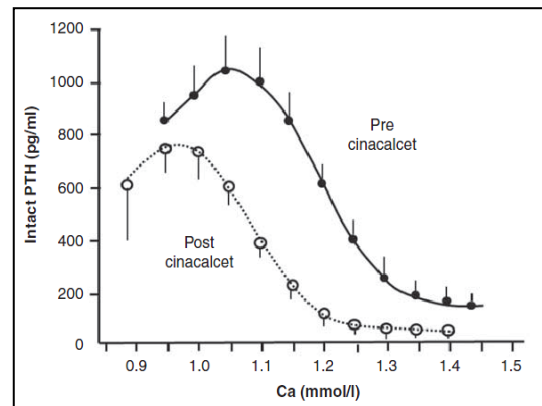


Figura 12. Corba calci-PTH De: Rodriguez M et al⁷³ i Verheyen et al⁷⁶

A més, el cinacalcet s'ha associat amb altres accions. A nivell de la glàndula paratiroide, el cinacalcet incrementa l'expressió disminuïda del CaSR que, al seu torn, pot incrementar l'expressió dels VDR⁷⁵. També disminueix la progressió de la hiperplàsia de la glàndula paratiroide, malgrat la presència d'hiperfosfatèmia i hipocalcèmia i estimula l'apoptosi de les cèl·lules paratiroidals⁴¹. A nivell de la glàndula tiroide, el cinacalcet és capaç d'activar el CaSR, estimulando la secreció de calcitonina, almenys en animals⁷⁷. Finalment, també s'ha observat que disminueix els valors de FGF-23⁷³ i s'ha relacionat amb una disminució de la calcificació vascular⁴³.

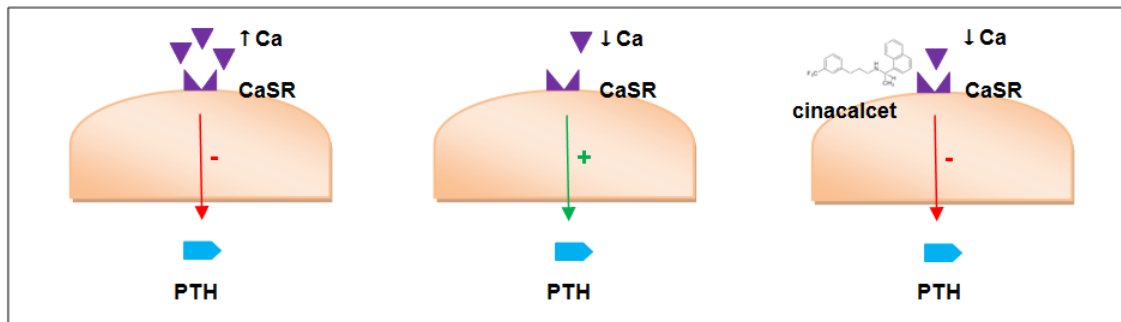


Figura 13. Esquema de l'acció del cinacalcet: 1. Nivells de calci òptim condueixen a la inhibició de la síntesi i alliberament de la PTH 2. Nivells baixos de calci condueixen a la síntesi i alliberament de la PTH 3. El cinacalcet inhibeix la síntesi i alliberament de la PTH a pesar de concentracions baixes de calci. Ca: calci; CaSR: receptor sensible al calci; PTH: hormona paratiroidal

1.4.3. Dosi, farmacocinètica i farmacodinàmia

En pacients en tractament amb **hemodiàlisi**, es recomana **iniciar** el cinacalcet amb 30 mg/dia en pacients adults, incloent els d'edat superior a 65 anys. La dosi del cinacalcet es pot ajustar cada 2-4 setmanes fins a una dosi màxima de 180 mg/dia⁷⁶. Actualment, en pacients en hemodiàlisi, no hi ha un valor concret de PTH a partir del qual iniciar tractament amb cinacalcet, tot i que alguns autors proposen iniciar-lo amb PTH >300 pg/ml^{78,79}. No es troba especificada cap recomanació de dosi en pacients sense diàlisi.

El cinacalcet té una bona absorció però una baixa biodisponibilitat, probablement perquè experimenta un efecte de primer pas important⁷⁷. L'administració del cinacalcet amb aliments incrementa aquesta biodisponibilitat^{76,77}. S'excreta < 1% per l'orina⁷⁶. L'edat, el pes, ètnia la insuficiència hepàtica o renal o les TRS no modifiquen la seva farmacocinètica^{76,77}. L'aclariment del cinacalcet és menor en dones i més gran en fumadors. Tanmateix, degut a la individualització de dosi, no es necessari ajustar la dosi en funció del sexe. Podria ser necessari un ajust de dosi si els pacients comencen o deixen de fumar⁷⁶. El cinacalcet es metabolitza pels isoenzims CYP 3A4, 1A2 i 2D6, podent interaccionar amb diferents fàrmacs^{23,76,77} (Taula 20) i s'ha d'administrar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu^{76,77}.

El cinacalcet té una semivida biològica de 30-40 h i arriba a estat d'equilibri estacionari al cap de 7 dies. Presenta una Cmax a les 2-6 h, una distribució bicompartimental i una unió a proteïnes plasmàtiques del 93 al 97 %⁷⁷. En pacients en hemodiàlisi, sembla que la reducció màxima de la PTH s'obté a les 1 a 6 h després de la dosi de cinacalcet, retornant als valors inicials de manera progressiva entre les 6 h i les 24 h⁸⁰.

Incrementen nivells de cinacalcet	Disminueixen nivells de cinacalcet	Fàrmacs sobre els quals actua el cinacalcet
Ketaconazol	Barbitúrics	Flecainida
Itraconazol	Fenitoïna	Quinidina
Cimetidina	Carbamazepina	Antidepressius tricíclics
Claritromicina	Dexametasona	Vinblastina
Ritonavir	Rifampicina	Tioridazina
Pomelo, suc		Propafenona
		Metoprolol

Taula 20. Interaccions del cinacalcet. Traduït i adaptat de: Torregosa et al²³

1.4.4.Reaccions adverses

Les principals reaccions adverses descrites amb el tractament amb cinacalcet són les nàusees i els vòmits (Taula 21) i les que originen amb més freqüència la suspensió del tractament⁷⁷. Habitualment, solen aparèixer a l'inici del tractament⁴⁴, són de lleu a moderada intensitat i autolimitades. També són freqüents les alteracions del ritme deposicional, el dolor abdominal, la tos, la dispnea, les miàlgies, el mareig, l'anorèxia i la hipotensió⁷⁶.

Com a resultat de la hipocalcèmia, també es poden produir manifestacions potencials de la hipocalcèmia, com per exemple, l'allargament de l'interval QT^{75,76}, les parestèsies, les miàlgies, les rampes, la tetània i les convulsions³⁰.

En cas d'hipocalcèmia, l'EMA recomana, en la fitxa tècnica del cinacalcet, utilitzar quelants del fòsfor amb sals de calci i/o vitamina D i anàlegs per a valors de calci entre 8,4 mg/dl i 7,5 mg/dl o presència de símptomes clínics d'hipocalcèmia. En cas de persistència dels símptomes, es recomana reduir la dosi de cinacalcet o parar el tractament amb cinacalcet, fet obligatori en cas de valors de calci < 7,5 mg/dl⁷⁶. Algunes guies de pràctica clínica recomanen iniciar el tractament amb cinacalcet si el valor de calci inicial és > 9 mg/dl⁶⁵.

Classificació d'òrgans de la classificació MedDRA	Freqüència	Reacció adversa
<i>Trastorns del sistema immunològic</i>	Freqüent	Reaccions d'hipersensibilitat
<i>Trastorns del metabolisme i de la nutrició</i>	Freqüent	Anorèxia
	Freqüent	Disminució de la gana
<i>Trastorns del sistema nerviós</i>	Freqüent	Convulsions
	Freqüent	Mareig
	Freqüent	Parestèsia
	Freqüent	Mal de cap
<i>Trastorns cardíacs</i>	Freqüència no coneguda	Empitjorament de la insuficiència cardíaca
	Freqüència no coneguda	Prolongació del QT i arítmia ventricular secundària a hipocalcèmia
<i>Trastorns vasculars</i>	Freqüent	Hipotensió
<i>Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics</i>	Freqüent	Infecció de les vies respiratòries altes
	Freqüent	Dispnea
	Freqüent	Tos
<i>Trastorns gastrointestinals</i>	Molt freqüent	Nàusees
	Molt freqüent	Vòmits
	Freqüent	Dispèpsia
	Freqüent	Diarrea
	Freqüent	Dolor abdominal
	Freqüent	Dolor abdominal-superior
	Freqüent	Restrenyiment
<i>Trastorns de la pell i del teixit subcutanis</i>	Freqüent	Erupció cutània
<i>Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu</i>	Freqüent	Miàlgia
	Freqüent	Espasmes musculars
	Freqüent	Dolor d'espatlla
<i>Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració</i>	Freqüent	Astènia
<i>Exploracions complementàries</i>	Freqüent	Hipocalcèmia
	Freqüent	Hipercalcèmia
	Freqüent	Disminució dels nivells de testosterona

Molt freqüents: $\geq 1/10$; freqüents: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poc freqüents: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; estranyes: $\geq 1/10.000$; molt estranyes: $< 1/10.000$

Taula 21. Incidència de reaccions adverses d'assajos clínics controlats i de l'experiència post-comercialització.
Adaptat i traduït de: European Medicines Agency⁷⁶

1.4.5.Evidència disponible del cinacalcet

1.4.5.1.Pacients en tractament amb hemodiàlisi

En pacients amb hemodiàlisi, el cinacalcet s'ha mostrat eficaç en la disminució dels valors de PTH, tant en assaigs clínics^{79,81-88} com estudis observacionals⁸⁹⁻⁹⁸, en monoteràpia^{85,99} i combinat amb vitamina D^{79,81-84,86-98}, a curt^{79,81-97} i a llarg termini^{98,100}.

L'impacte a nivell clínic de l'ús del cinacalcet és, per això, controvertit. En l'estudi *A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis (ADVANCE)*¹⁰¹, es va observar una atenuació de les calcificacions vasculars, encara que no va obtenir resultats significatius amb totes les escales avaluades¹⁰². En l'estudi *Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis (EVOLVE)*¹⁰², el cinacalcet va fallar en incrementar la supervivència cardiovascular i global versus placebo així com en la reducció de fractures¹⁰². Tanmateix, alguns aspectes metodològics van fer que la potència d'aquest estudi disminuís fins al 54%, el que compromet els resultats obtinguts¹⁰³. En l'estudi amb anàlisi per protocol *lag-censoring* posterior, però, el cinacalcet va mostrar un increment de la supervivència, una disminució en el risc de fractures¹⁰⁴, una disminució de l'aterosclerosi i possiblement una reducció en la calcifilaxi¹⁰³.

1.4.5.2.Pacients sense tractament amb hemodiàlisi

En pacients sense hemodiàlisi, el cinacalcet ha mostrat eficàcia en la disminució del valor de la PTH^{105,106}, amb reduccions importants de la calcèmia i increments en els valors de fosfat sèric¹⁰⁵. El cinacalcet també ha mostrat efectivitat¹⁰⁷⁻¹¹¹, i reducció dels marcadors òssis¹¹¹, encara que es disposa de molt poca evidència.

2.OBJECTIUS

2.1.Objectiu principal

L'objectiu principal de la tesi és avaluar l'efectivitat i seguretat del cinacalcet en pacients amb malaltia renal crònica i hiperparatiroidisme secundari sense tractament renal substitutiu per tal de poder establir la possibilitat d'una nova indicació terapèutica del cinacalcet en aquest tipus de malalts.

2.2.Objectius secundaris

- Determinar el grau de normalització del valor de la PTH i l'evolució d'aquesta normalització amb el tractament amb cinacalcet.
- Avaluar aspectes que podrien influenciar en la resposta del cinacalcet en aquest grup de pacients, com:
 - El tractament concomitant amb vitamina D
 - El valor de PTH basal inicial
 - L'estadi de la malaltia renal crònica
- Avaluar la proporció de pacients que assoleixen les recomanacions de la guia NKF/K-DOQI després del tractament amb cinacalcet, tant a nivell global com en funció de l'estadi de la malaltia renal crònica.
- Avaluar quina és l'evolució dels valors de calci i fòsfat al llarg del tractament.
- Avaluar la proporció de pacients amb episodis d'hipocalcèmia i hiperfosfatèmia al llarg del tractament.
- Determinar quines són les causes més comuns de suspensió del cinacalcet en cas que es produeixin.

3. MATERIAL I MÈTODES

3.1. Característiques de l'estudi

L'estudi s'ha realitzat en dos centres, l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i l'Hospital Universitari de Bellvitge. Aquests dos centres són hospitals de referència de tercer nivell i disposen de potents consultes externes en l'àmbit de la nefrologia. L'estudi és multicèntric per dos motius:

-Incrementar la validesa externa dels resultats.

-Incrementar el tamany de la mostra. En aquest estudi, s'avalua l'ús del cinacalcet en una indicació no aprovada. Per tant, a priori, el tamany mostral podia ser reduït.

Es va dissenyar com un estudi analític, observacional, retrospectiu i longitudinal, per tal d'observar els resultats reals del cinacalcet a la pràctica clínica. L'estudi no ha inclòs grup control, el comportament del qual s'ha obtingut de l'estudi fase III de Chonchol et al¹⁰⁵ en pacients no dialitzats i del coneixement actual sobre l'HPTS.

L'estudi s'ha realitzat d'acord amb Comitès Ètics d'Investigació Clínica (CEIC) d'ambdós centres. El consentiment verbal dels pacients per participar en aquest estudi s'ha obtingut sempre que ha sigut possible. Les característiques de l'estudi, observacional i retrospectiu, i, al tractar-se de pacients ambulatoris, més difícils de localitzar, va fer que no s'hagi pogut recollir el consentiment verbal o escrit dels pacients de manera sistemàtica. Aquest procediment va ser aprovat pels CEICS corresponents, ja que es tracta del procediment estàndard en aquest tipus d'estudis.

El consentiment informat de l'ús del cinacalcet en indicació no aprovada es va considerar obtingut a l'inici del tractament pels professionals clínics pertinents.

Igualment, es va considerar que les reaccions adverses esmentades en aquest estudi ja havien sigut degudament notificades al sistema de Farmacovigilància pels professionals clínics pertinents i en el moment en què es van produir.

3.2. Identificació dels pacients

El cinacalcet només es pot dispensar des de les Unitats de Dispensació Ambulatoria (UDA) ja que és un medicament d'ús hospitalari. A més, es dispensa des d'aquestes unitats per tractar-se d'una indicació no aprovada. Per tant, els pacients avaluats van ser identificats mitjançant

les bases de dades de dispensacions de les UDA dels Serveis de Farmàcia dels respectius centres participants.

S'han seleccionat aquells pacients que van recollir cinacalcet durant els anys 2010 i 2011.

Aquest període ha garantit:

-Mínim període d'utilització. El cinacalcet, per a pacients en hemodiàlisi, va ser aprovat inicialment el 22 d'octubre de 2004. A més, els pacients no dialitzats candidats a rebre el cinacalcet eren, a priori, un grup seleccionat, ja que es tracta d'una indicació no aprovada i, per tant, amb menys evidència científica.

-Garantir, com a mínim, un seguiment d'un any en una gran part de la població.

La finalització de la recollida de dades es va realitzar a finals de 2012.

Les dades clíniques dels pacients es van obtenir mitjançant les històries clíniques de les consultes externes del Serveis de Nefrologia i analítiques informatitzades a través de la història clínica informatitzada dels dos centres. En el seu defecte, es va sol·licitar la història clínica en versió paper.

Dels pacients seleccionats en les bases de dades de les unitats de dispensació ambulatoria, es van estudiar aquells que complien tots els criteris d'inclusió i cap criteri d'exclusió. Aquests criteris van ser:

3.2.1. Criteris d'inclusió

- Pacient adult (>18 anys).
- Pacient amb MRC- estadis 3, 4 i 5- i HPTS sense TRS.
- Seguiment de mínim 12 mesos des de l'inici del tractament amb cinacalcet fins TRS o TR (Figura 14).
- Història clínica disponible.

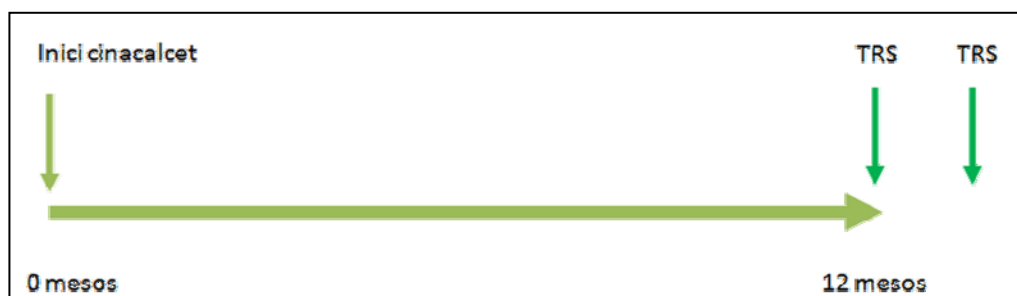


Figura 14. Pacients inclosos en funció del seguiment del cinacalcet i l'inici de la teràpia renal substitutiva.

TRS: teràpia renal substitutiva

3.2.2.Criteris d'exclusió

- Pacients inclosos en assaig clínic actiu amb cinacalcet.
- Pacients no estables en els centres.

3.2.3.Informació recollida

Per a cada pacient, es van recollir les següents dades biodemogràfiques:

- Sexe.
- Data de naixement.
- Data d'inici del tractament.

Per diferència amb la data de naixement es va poder establir l'edat a l'inici del tractament amb cinacalcet.

- Estadi de MRC inicial.
- Comorbiditats inicials.

Per a cada pacient, trimestralment, es van recollir les següents dades mèdiques:

-Informació farmacològica:

- Dosi mitjana setmanal de cinacalcet
- Utilització de tractament concomitant:
 - Vitamina D i anàlegs
 - Quelants de fosfat
 - Suplements del calci

-Variables analítiques:

- Variables sèriques
 - Calci
 - Fosfat
 - PTH
 - TFG
 - Albúmina
 - Creatinina
 - 25-hidroxivitamina D

- Fosfatasa alcalina
- Gammaglutamiltransferasa
- Variables urinàries
 - Calci
 - Fosfat
 - Creatinina 24 h
 - Proteïnúria (total i en mg/dl)

-Informació de seguretat:

- Motius de suspensió del tractament
- Reaccions adverses al tractament.
- Defuncions durant el seguiment.

3.2.4. Justificació de les variables previstes a recollir

-Els valors de PTH, calci sèric total i fosfat es van seguir per avaluar l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet.

-Els valors d'albumina es van obtenir per ajustar la calcèmia en cas d'hipoalbuminèmia. En aquests casos, es va preveure utilitzar la següent fórmula¹¹²:

$$\text{Calci sèric corregit per albumina} = \text{Calci sèric mesurat} - [0,8 \times (4 - \text{Albumina (g/dl)})]$$

*Amb calci sèric < 7 mg/dl, utilitzar calci iònic

-Els valors de la TFG, la creatinina sèrica, la creatinina 24h i la proteïnúria (total i en mg/dl) es van incloure per fer un seguiment de la funció renal i poder veure si hi havia deteriorament de la funció renal al llarg de l'estudi.

-El calci i el fosfat urinaris es van seguir per constatar l'efecte del medicament sobre els processos de reabsorció d'aquests electròlits quan hi ha cert grau de funció renal.

-La fosfatasa alcalina i la gamma glutamil transferasa es va seguir per fer un seguiment de la funció hepàtica, encara que la fosfatasa alcalina, juntament amb la PTH, pot ser marcador del remodelat òssi²³.

3.2.5. Justificació d'altres aspectes

-A nivell formal, s'ha tingut en compte la classificació tradicional de la MRC proposada per la NKF/K-DOQI⁵, en comptes de la recent classificació de la guia KDIGO¹⁰, pel tamany reduït de la mostra, que no permetia molta subclassificació. A més, en el moment del càlcul dels valors analítics, aquesta era la classificació vigent.

- A nivell de la determinació d'efectivitat, s'han tingut en compte les recomanacions de valor de PTH de la guia de la NKF/K-DOQI²⁵, ja que ha sigut la més àmpliament utilitzada i la que permet comparar els resultats. La guia KDIGO³ no ofereix recomanacions en pacients no dialitzats.

-A nivell de seguretat, s'ha optat per aquelles guies més estrictes. Així, s'ha tingut en compte la guia KDIGO³ i la SEN²³ per a la determinació del valor alt de fòsfat. És a dir, 4,5 mg/dl per a tots els estadis renals.

-L'estimació de la TFG, s'ha obtingut de les analítiques de cada pacient. Aquesta es va calcular segons CG¹⁵ o la MDRD¹⁶, en funció de la tècnica estàndard utilitzada en cadascun dels centres participants.

-La determinació de la PTH, es va obtenir a partir del mètode analític disponible en cada centre participant. En l'HUVH, la PTH va ser determinada amb l'analitzador Liaison XL i a l'HUB, amb l'Immulate 2000 XPI.

-A nivell estadístic, l'estudi es va realitzar per intenció de tractar. Amb l'evidència disponible, es coneixia que el cinacalcet pot produir amb certa freqüència alteracions gastrointestinals que condueixen a la suspensió, provisional o definitiva, del medicament. Amb aquest mètode d'anàlisi s'ha pretés evitar biaixos de selecció.

-Es van estratificar els pacients en funció de la PTH basal inicial, la TFG inicial i final i l'ús de vitamina D per tal d'analitzar la influència d'aquests aspectes en el tractament.

3.3.Descripció del seguiment

Els pacients inclosos s'han seguit des de la visita basal fins als 12 mesos de tractament. Es va considerar visita basal aquella en que s'iniciava el tractament amb cinacalcet.

Les dades biodemogràfiques s'han recollit a partir de la informació de la visita basal. Els aspectes farmacològics, les variables analítiques prèviament especificades i la informació de seguretat s'han obtingut en la visita basal i trimestralment.

Quan les visites no han coincidit plenament amb els 3, 6, 9 i 12 mesos, s'ha considerat un marge per a la recollida de dades d'un mes abans (mes 2, 5, 8 i 11) i dos mesos després (mesos 5, 8, 11 i 14). En cas de no disposar de dades analítiques i/o terapèutiques per a qualsevol dels trimestres, s'han duplicat les dades de la visita anterior.

En cas d'observar discrepàncies entre la dosi prescrita pel facultatiu i la dosi que el pacient va prendre realment, s'ha recollit sempre aquesta última.

Per les característiques observacionals i retrospectives, no s'ha establert cap algoritme de tractament ni del cinacalcet ni del tractament concomitant. Qualsevol modificació es va realitzar sota criteri clínic.

L'anàlisi de les variables s'ha realitzat per intenció de tractar, és a dir, en cas d'aturada del medicament, es va recollir la data i el motiu de suspensió del tractament, però s'ha continuat avaluant les dades analítiques posteriors fins els 12 mesos de seguiment (Figura 15).

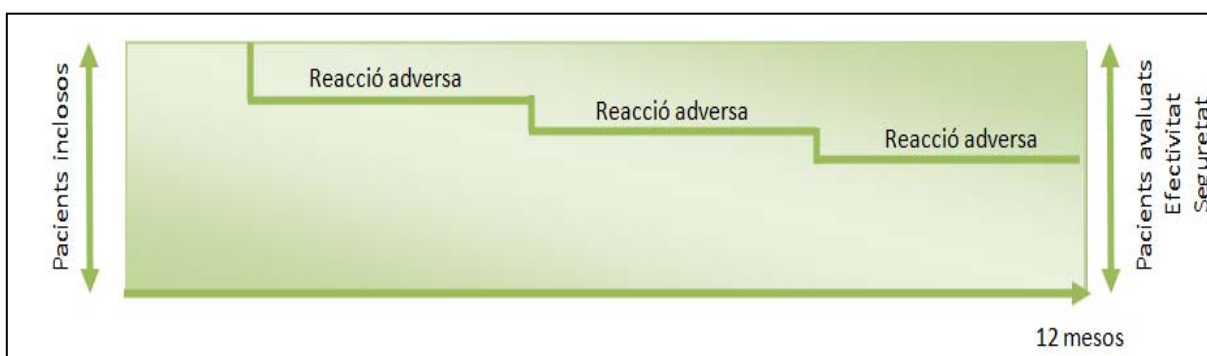


Figura 15. Esquema dels pacients avaluats.

3.4. Estudi d'extensió.

Per complementar l'avaluació del cinacalcet a 12 mesos, es va preveure la possibilitat de realitzar un estudi més enllà dels 12 mesos, per tal d'avaluar l'efectivitat i la seguretat a llarg termini, sempre que el tamany mostral ho permetés (Figura 16). Per fer-ho, es va ampliar el seguiment dels pacients inclosos en l'estudi a 12 mesos fins els supòsits de fi de seguiment. Aquests supòsits van ser: inici TRS, TR o fins l'última analítica disponible, ja fos a finals de 2012 o en anys anteriors.

Es va preveure que la durada del seguiment a llarg termini vindria condicionada pel tamany mostral disponible. Es va preveure que fos aquell període més llarg possible que tingués suficients dades per a una avaluació estadística consistent.

Es va preveure que l'estudi d'extensió compliria amb les següents característiques:

- Partiria de la mostra obtinguda en l'estudi a 12 mesos.
- Seguiria el mateix procediment metodològic per al seguiment dels pacients.
- Es recollirien les mateixes variables clíniques.
- S'analitzarien les mateixes variables, sempre que el tamany mostral ho permetés.
- S'utilitzaria la mateixa anàlisi estadística.
- S'utilitzarien els mateixos valors de referència.
- En cas que el pacient parés el tractament amb cinacalcet abans de finalitzar el seguiment, les seves dades analítiques continuarien sent avaluades.
- S'analitzaria per intenció de tractar.

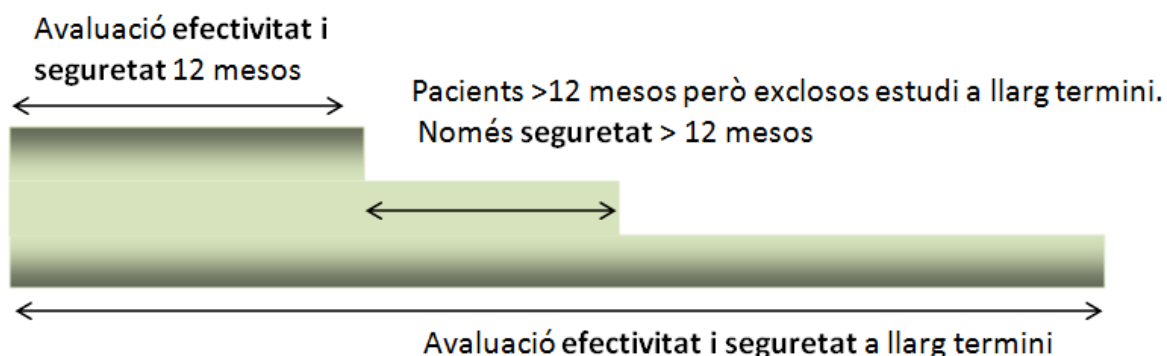


Figura 16. Esquema de les dades previstes a avaluar en cas d'estudi d'extensió

3.5. Variables clíniques analitzades

Les variables analitzades van ser:

Efectivitat:

Variable primària

Nombre de pacients que aconseguen una reducció del valor de la PTH \geq 30% als 12 mesos de l'inici del tractament amb cinacalcet.

Variables secundaries

- Nombre de pacients que aconseguia una reducció del valor de la PTH en un \geq 30% als 3 mesos de tractament.
- Nombre de pacients que aconseguen els valors recomanats de PTH segons les guies NKF/K-DOQI.
- Variació mitjana del valor de PTH als 12 mesos de tractament respecte al valor basal.
- Avaluar la influència del valor basal de PTH sobre la capacitat del cinacalcet de produir una reducció del valor de la PTH \geq 30% als 12 mesos d'iniciar el tractament.
- Avaluar la influència de la presència concomitant de l'ús de vitamina D o anàlegs sobre la capacitat del cinacalcet de produir una reducció del valor de la PTH \geq 30% als 12 mesos d'iniciar el tractament.
- Avaluar la dosi mitjana setmanal de cinacalcet.

Seguretat

- Nombre d'episodis d'hipocalcèmia produïts als 12 mesos de tractament amb cinacalcet.
- Nombre d'episodis d'hiperfosfatèmia.
- Evolució dels nivells de calci i fòsfat durant els 12 mesos.
- Variació del producte calci fòsfat als 12 mesos del tractament.
- Nombre de pacients que suspelen el tractament i les causes que ho motiven.

3.6. Valors de referència utilitzats:

En la taula 22 s'exposen els paràmetres bioquímics considerats, juntament amb els valors de laboratori extrets tant de les guies com del laboratori de HVHU, indicant unitat mètrica considerada, factor de conversió i unitat internacional del factor.

Paràmetre bioquímic	Valor	Unitat mètrica	Factor de conversió	Unitat internacional
<i>Taxa de filtració glomerular</i>	-Estadi 3: 30- ≤59 -Estadi 4: 15- ≤29 -Estadi 5: <15	ml/min/1.73 m ²	0,017	ml/s/1,73 m ²
<i>PTH</i>	-Estadi 3: 35-70 -Estadi 4: 70-110 -Estadi 5: 150-300	pg/ml	0,11	pmol/L
<i>Calci sèric</i>	8,4-10,2	mg/dl	0,25	mmol/L
<i>Fosfat sèric</i>	2,5-4,5 (per a tots els estadis)	mg/dl	0,32	mmol/L
<i>Albúmina</i>	3,40-4,80	g/dl	10	g/L
<i>25-hidroxi-vitamina D</i>	31-80	ng/ml	2,6	pmol/L
<i>Creatinina sèrica</i>	0,51-0,95 (homes) 0,67-1,17 (dones)	mg/dl	88,4	μmol/L
<i>Fosfatasa alcalina</i>	35-110 (homes) 20-90 (dones)	UI/L	0,02	μkat/L
<i>Gamma glutamil transferasa*</i>	9-55 (homes) 6-40 (dones)	UI/L	59,9	μkat/L
<i>Creatinina 24h</i>	600-1800	mg/24h	----	----
<i>Proteinúria</i>	10-140	mg/24h	----	----
<i>Producte calci-fosfat</i>	< 55	mg ² /dl ²	----	----

Unitat mètrica x Factor de conversió = Unitat Internacional *Unitat mètrica / Factor de conversió = Unitat Internacional

Taula 22. Valors de referència utilitzats. De: NKF/KDOQI^{5,25}, KDIGO³, SEN²³ i valors estàndards del laboratori HVHU

3.7. Criteris utilitzats per a l'anàlisi de les variables:

Es van utilitzar les recomanacions de PTH de la guia NKF/K-DOQI²⁵:

MRC estadi 3: ≤ 70 pg/ml [7,7 pmol/L]

MRC estadi 4: ≤ 110 pg/ml [12,1 pmol/L]

MRC estadi 5: ≤ 300 pg/ml [33 pmol/L]

Els episodis d'hipocalcèmia es van mesurar com la presència de 2 valors consecutius de calci inferiors a 8,4 mg/dl.

Els episodis d'hiperfosfatèmia es van definir com valors de fosfat $> 4,5$ mg/dl^{3,23}.

Es va considerar valor de calci fosfat recomanat inferior a 55²⁵.

3.8. Anàlisi estadística

3.8.1. Anàlisi descriptiva

Es va realitzar una anàlisi estadística descriptiva de totes les variables recollides. Per a les variables contínues, es va realitzar la mitjana i la desviació estàndard (distribució normal de la mostra), o mediana i interval interquartil, 25-75 IQR. Per a les dades concretes, es van realitzar taules de freqüència.

L'anàlisi descriptiva es va realitzar de manera trimestral.

3.8.2. Anàlisi inferencial

3.8.2.1. Efectivitat

Per a les variables contínues, es va realitzar una prova de normalitat.

-En cas de seguir una distribució normal, van ser comparades mitjançant la prova *t-Student-Fisher* o mitjançant una anàlisi de la variància del tipus *two-way ANOVA* per a mesures repetides, amb el temps com a factor aleatori i el tractament com a factor fixe.

-Si la distribució no era normal, van ser comparades mitjançant la prova de *Friedman* o mitjançant la prova de *Kruskal-Wallis*.

Les variables categòriques es van comparar mitjançant la prova exacta de Fisher.

En l'estudi a 12 mesos, l'anàlisi principal es va fer per intenció de tractar.

Per a l'estudi a llarg termini, es va preveure que l'anàlisi principal es realitzés per intenció de tractar.

3.8.2.2.Seguretat

Es va avaluar a tots els pacients inclosos en l'estudi en l'anàlisi de seguretat, ja que tots havien rebut com a mínim una dosi de cinacalcet. Els esdeveniments adversos es van tabular en quan a la seva incidència i gravetat. L'anàlisi va incloure els esdeveniments adversos que es creuen que estan raonablement causats pel tractament de l'estudi.

Així mateix, es van tabular els resultats dels paràmetres analítics (calci i fosfat sèrics), presentant una llista comparativa dels valors fora de rang de la normalitat de referència.

L'anàlisi estadística es va realitzar amb el programa informàtic *SPSS V.15.0 (SPSS Inc, USA)*.

3.8.3.Estratificació dels pacients

Els pacients van ser estratificats:

-Segons la TFG inicial i final. La TFG final es va utilitzar per a la determinació de l'assoliment de les recomanacions de la guia NKF/K-DOQI²⁵ mentre que en la resta de variables es va utilitzar el valor de la TFG inicial.

L'estratificació a partir de la TFG inicial ha permès saber quina evolució al llarg del temps tindran els pacients que inicialment parteixen d'aquesta TFG. La TFG, però, és una variable que pot veure modificat el seu valor al llarg del temps. A més, la TFG s'utilitza per classificar els pacients en els diferents estadis de MRC. Això vol dir que, per a un pacient, l'estadi de MRC pot variar al llarg del temps. L'anàlisi del grau d'assoliment del valor de la PTH segons la guia NKF/K-DOQI²⁵, s'ha fet tenint en compte el temps, és a dir, 3, 6, 9 i 12 mesos. Per tant, es podria realitzar a partir de l'estadi de MRC inicial o bé partir de la distribució d'estadi de MRC que hi ha als 3, 6, 9 i 12 mesos. S'ha optat per la segona opció ja que, en la primera, la MRC

inicial podria haver canviat. Així, s'obté quin grau d'assoliment dels objectius aconseguix un pacient que en aquell moment es trobi en un estadi de MRC concret.

-Segons el valor inicial de PTH. Els pacients es van classificar en dos grups, PTH < 300 pg/ml i PTH > 300 pg/ml. Per alguns autors, el valor de 300 pg/ml és criteri d'inici de tractament del cinacalcet en pacients amb hemodiàlisi⁷⁸. De fet, el valor de 300 pg/ml coincideix amb el valor alt del rang recomanat de PTH per la guia NKF/K-DOQI²⁵.

-Segons l'ús de vitamina D i anàlegs durant els sis primers mesos de l'estudi.

4. RESULTATS

4.1. Resultats a curt termini. Estudi a 12 mesos.

4.1.1. Descriptiva de la població

Inicialment, 305 pacients van recollir cinacalcet a les UDA dels respectius centres durant l'any 2010 i 2011, 156 corresponents a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) i 149 que pertanyien a l'Hospital Universitari de Bellvitge (HUB). Es van excloure 264 pacients. Els criteris d'exclusió, per hospitals, es mostren a la taula 23.

	HUVH	HUB
Trasplantament renal	83	93
Hiperparatiroidisme primari	13	15
En TRS o TRS abans d'un any de l'inici del cinacalcet	16	22
No història clínica disponible o insuficient seguiment	5	11
Assaig clínic amb cinacalcet	2	4
Pacients exclosos / total avaluats	119/156	145/149

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron

HUB: Hospital Universitari de Bellvitge

Taula 23. Causes d'exclusió de pacients segons hospital

Finalment, es van incloure 41 pacients que complien tots els criteris d'inclusió i cap d'exclusió. Aquests 41 pacients van ser seguits durant el seu primer any de tractament amb cinacalcet. Les característiques basals es mostren a la Taula 24. Com s'observa en aquesta taula, es va analitzar una població amb igual proporció d'homes i dones amb una mitjana d'edat de $66 \pm 15,14$ anys. Aquesta proporció de sexes és similar a la trobada en altres estudis ^{82,87,90,91,95,97,105,107} encara que alguns d'ells avaluen un percentatge d'homes superior ^{79,83,85,86,96,98,99,106,108}. Respecte a l'edat, la població analitzada és aproximadament deu anys més gran que en la majoria d'estudis en diàlisi ^{79,81-83,86,87,89-91,95,97,99,104}, però es troba en el rang dels estudis en pacients que encara no es troben en diàlisi ^{105-108,111}. Cal destacar, però, que la presència de MRC és freqüent en pacients de 66 anys. De fet, a nivell espanyol, la prevalença de TFG < 60 ml/min/1,73m², és solament del 3,3% en pacients de 40 a 64 anys, mentre que incrementa a un 22% en pacients més grans de 64 anys i a un 40% en pacients més grans de 80 anys⁴.

n=41	
Sexe, n (%)	
Home	20 (49%)
Dona	21 (51%)
Edat a l'inici del tractament, mitjana \pm DE, anys	
66,02 \pm 15,14	
Estadi renal, n (%)	
Estadi 3	14 (34%)
Estadi 4	21 (51%)
Estadi 5	6 (15%)
Dosi de cinacalcet, mitjana \pm DE, mg/setmana	
174,15 \pm 82,49	
Tractament concomitant, n (%)	
<i>Vitamina D i anàlegs</i>	22 (54%)
Calcitriol	15 (37%)
Paricalcitol	6 (15%)
Calcifediol	1 (2%)
<i>Quelants del fòsfor</i>	6 (15%)
Sals de calci	4 (10%)
Sevelamer	1 (2%)
Lantà carbonat	1 (2%)
<i>Suplements de calci</i>	1 (2%)
Comorbiditats, n (%)	
Hipertensió	38 (93%)
Dislipèmia	29 (71%)
Altres malalties cardiovasculars	28 (68%)
Malaltia renal i urològica	22 (54%)
Diabetis	13 (32%)
Hiperuricèmia	13 (32%)
Obesitat	11 (27%)
Fumador actiu	8 (20%)
Neoplàsia activa	4 (10%)
Malaltia endocrina	3 (7%)
Osteoporosi	2 (5%)

Paràmetres bioquímics, mitjana ± DE	
PTH, pg/ml	445,32 ± 236,03
-Estadi 3	343,64 ± 132,9
-Estadi 4	419,24 ± 199,65
-Estadi 5	765,12 ± 282,31
Creatinina sèrica, mg/dl	2,93 ± 1,12
Taxa de filtració glomerular, ml/min/1,73 m ²	24,26 ± 10,90
Albúmina, g/dl	4,19 ± 0,26
Calci sèric, mg/dl	9,76 ± 0,71
Fòsfor sèric, mg/dl	3,83 ± 0,70
Producte calci-fosfat, mg ² /dl ²	37,32 ± 6,72
25-hidroxivitamina D3	14,34 ± 7,16
Fosfatasa alcalina, UI/L	89,07 ± 24,81
Gamma glutamil transferasa, UI/L	36,56 ± 37,77

DE: desviació estàndard

Taula 24. Característiques basals dels pacients de l'estudi a 12 mesos

En la Taula 24 també es pot observar com la majoria dels pacients incorporats es trobaven en l'estadi 4 (51%) i l'estadi 3 (34%) de MRC mentre que pocs pacients presentaven un estadi 5 de MRC. Aquesta distribució no és sorprenent, ja que a partir de TFG < 15 ml/min/1,73 m² està recomanat l'ús de l'hemodiàlisi per tal d'evitar les alteracions hemodinàmiques conseqüència del fracàs renal^{11,12} i, per tant, els pacients en estadi 5 de MRC és més probable que estiguin en diàlisi.

Les principals comorbiditats de la població estudiada van ser la hipertensió, la dislipèmia, altres patologies cardiovasculars, la diabetis mellitus, l'obesitat i el tabaquisme. La presència d'aquestes comorbiditats no es fa estranya, al contrari, ja que la MRC es sol presentar associada a la diabetis mellitus, la hipertensió arterial, la insuficiència cardíaca i la cardiopatia isquèmica¹, trobant-se descrit que la dislipèmia, el tabaquisme, la malaltia cardiovascular i l'obesitat actuen com a factors de progressió en el desenvolupament de la MRC⁸.

Tal i com es descriu a la Taula 24, el valor basal mitjà de PTH va ser de 445,32 ± 236,03 pg/ml, valor més elevat respecte a d'altres estudis. En altres estudis epidemiològics en pacients no dialitzats, els valors de PTH basal oscil·len entre 67-90 pg/ml, 90-160 pg/ml i 220-250 pg/ml en pacients en estadis 3,4 i 5 de MRC respectivament^{55,56,113}. Igualment, el valor basal mitjà de

PTH d'aquest estudi es troba lluny de les recomanacions de la NKF/K-DOQI²⁵ i és també més elevat que en l'estudi fase III de Chonchol et al¹⁰⁵.

Al llarg de tot l'estudi, però, els pacients avaluats van presentar valors d'albúmina adequats, el que va permetre no haver d'aplicar cap mesura de correcció de la calcèmia. (Taula 25). També es van mantenir constants els valors de creatinina, la TFG i la 25-hidroxivitamina D3. El producte calci-fosfat no va presentar variacions al llarg del seguiment, probablement perquè l'increment en els valors sèrics de fosfat es van veure compensats per la disminució en els valors sèrics de calci. Tampoc es va observar un increment important de la fosfatasa alcalina, enzim que en algunes ocasions i juntament amb els valors de PTH, s'ha considerat per a la determinació del recanvi ossi²³. Així mateix, la gamma glutamil transferasa no va presentar canvis significatius en els seus valors.

	3 mesos	6 mesos	9 mesos	12 mesos
Creatinina sèrica, mg/dl	2,98 ± 1,28	3,15 ± 0,30	3,20 ± 1,20	3,21 ± 1,52
Taxa de filtració glomerular, ml/min/1,73 m²	22,06 ± 9,96	22,29 ± 11,78	21,63 ± 10,51	26,26 ± 33,27
Albúmina, g/dl	4,07 ± 0,77	4,15 ± 0,30	4,15 ± 0,31	4,16 ± 0,25
Calci, mg/dl	9,29 ± 0,79	9,29 ± 0,64	9,05 ± 1,26	9,17 ± 0,83
Fosfat, mg/dl	4,04 ± 1,01	4,09 ± ,81	4,27 ± 0,86	4,33 ± 1,02
Producte calci-fosfat, mg²/dl²	37,97 ± 10,84	36,66 ± 7,63	37,73 ± 8,57	37,68 ± 9,43
25-hidroxivitamina D3	14,98 ± 6,89	19,21 ± 13,25	22,45 ± 19,13	17,88 ± 9,60
Fosfatasa alcalina, UI/L	89,44 ± 27,04	96,07 ± 34,06	103,89 ± 35,70	101,57 ± 42,61
Gamma glutamil transferasa, UI/L	39,73 ± 47,27	39,46 ± 51,03	39,30 ± 41,84	44,78 ± 64,51

Taula 25. Evolució dels paràmetres bioquímics durant el primer any de tractament. (mitjana ± DE)

Al final del tractament, la dosi mitjana de cinacalcet utilitzada va ser de 174 ± 132 mg/setmana (24,86 mg /dia), amb la distribució especificada a la Figura 17. En pacients en tractament amb hemodiàlisi, la dosi inicial recomanada és de 30 mg/dia, incrementable fins a 180 mg/dia⁷⁶. Per

tant, la dosi utilitzada en aquest estudi es podria considerar baixa, sobretot si es té en compte que la dosi diària més freqüent va ser de < 30 mg/dia (41%) i de 30 mg/dia (35%). Dels pacients amb < 30 mg/dia, s'observa una elevada variabilitat en les prescripcions realitzades. Així, les pautes més freqüents van ser la de 30 mg/3 dies (12%) i 30 mg/4 dies (12%), seguides de 30 mg/5 dies (8%), 30 mg/6 dies (6%) i 30 mg/1 dia (3%), tal i com mostra la Figura 17.

Alguns pacients, però, van requerir de dosis entre 30-60 mg/dia (15%), 60 mg/dia (6%) i >60 mg/dia (3%).

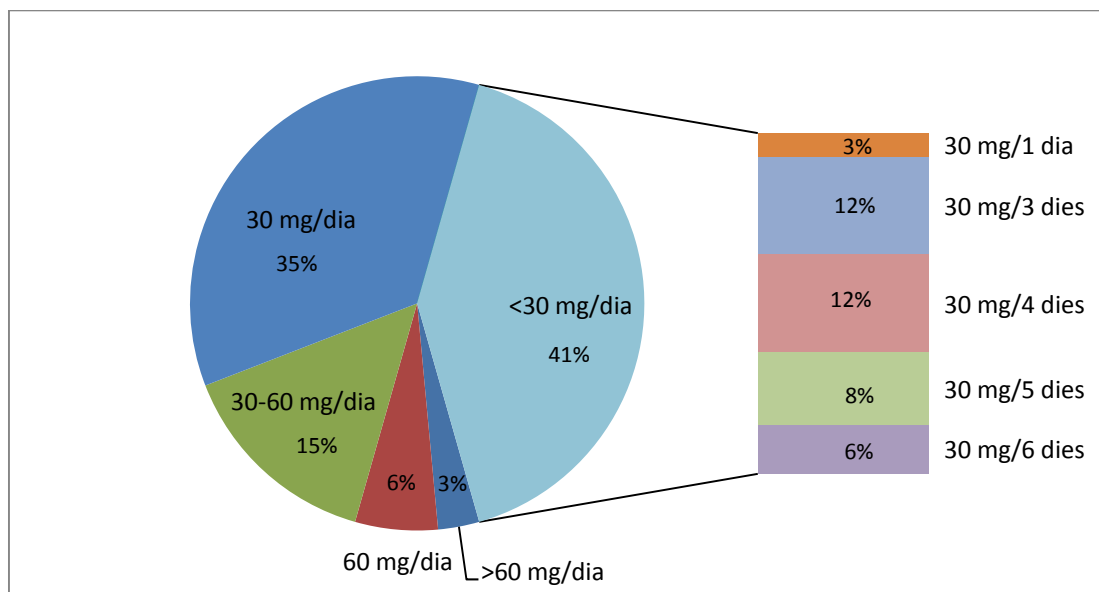


Figura 17. Distribució de dosi de cinacalcet al final de l'estudi (12 mesos).

Al tractar-se d'un estudi observacional retrospectiu, la decisió d'iniciar, modificar o suspendre les dosis tant del cinacalcet com dels tractaments de vitamina D i/o anàlegs i els quelants de fosfat, es va realitzar sota criteri mèdic, en funció dels valors bioquímics obtinguts a les analítiques i sense seguir cap algoritme de tractament especificat prèviament.

En la taula 26, es pot observar una tendència a la reducció de la dosi de cinacalcet, en un presumiblement intent de buscar la dosi mínima eficaç. Tanmateix, posteriorment es va tenir que tornar a incrementar aquesta dosi, estabilitzant-se en la dosi inicial.

D'altra banda, es va observar un increment en l'ús de tractament concomitant, especialment en l'ús de la vitamina D i anàlegs, sent més moderat l'increment en l'ús de quelants de fosfat (Taula 26). A l'inici, un 54% (22) i un 15% (6) dels pacients es trobaven en tractament amb vitamina D i anàlegs i quelants de fosfat, incrementant-se aquest valor fins al 76% (31) i el 34%

(14) al final de l'estudi. Només un 2% (1) va utilitzar suplement de calci. Al final de l'estudi, els VDA més utilitzats van ser el calcitriol (41%), el paricalcitol (27%) i el calcifediol (7%).

A nivell espanyol, actualment es disposa de calcitriol, paricalcitol, alfacalcidol i vitamina D nutricional sense associar en forma de calcifediol. Tanmateix, alguns d'ells són de recent introducció com el paricalcitol (2006)¹¹⁴ o l'alfacalcidol (2010)¹¹⁵ i, tot i l'evidència disponible, el paricalcitol s'utilitza en indicació no aprovada en pacients sense diàlisi¹¹⁴. D'altra banda, l'ús de vitamina D nutricional en monoteràpia no només incrementa els valors de vitamina D a l'organisme sinó també es capaç de disminuir els valors de PTH⁷³. A més, en pacients amb diàlisi, s'han mostrat efectives en la disminució dels valors de PTH el tractament dual amb paricalcitol i colecalciferol¹¹⁶, evidència que explica la presència en alguns pacients avaluats de la combinació de paricalcitol i calcifediol.

	Basal	3 mesos	6 mesos	9 mesos	12 mesos
Dosi cinacalcet (mg/set)	174,15 ± 82,49	173,78 ± 95,99	170,85 ± 126,52	176,34 ± 141,38	174 ± 132
Vitamina D i anàlegs	22 (54%)	28 (68%)	29 (71%)	28 (68%)	31 (76%)
-Calcitriol	15 (37%)	15 (37%)	15 (37%)	14 (34%)	17 (41%)
-Paricalcitol	6 (15%)	12 (29%)	10 (24%)	8 (20%)	11 (27%)
-Calcifediol	1 (2%)	2 (5%)	2 (5%)	4 (10%)	3 (7%)
Quelants de fosfat	6 (15%)	8 (20%)	12 (29%)	12 (29%)	14 (34%)
-Sals de calci	4 (10%)	7 (17%)	10 (24%)	8 (20%)	12 (29%)
- Sevelamer	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (7%)
-Lantà carbonat	1 (2%)	2 (5%)	3 (7%)	4 (10%)	2 (5%)
Suplements del calci	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)

Taula 26. Evolució de les dosis de cinacalcet i dels percentatges d'ús del tractament concomitant durant el primer any de tractament amb cinacalcet. (n (%))

Igualment, els quelants de fosfat més utilitzats van ser les sals de calci (29%), el sevelamer (7%) i el lantà carbonat (5%), descrivint-se, en alguns pacients, combinacions de quelants càlcics amb sevelamer o lantà carbonat.

En general, la selecció d'un o altre quelant de fosfat dependrà de múltiples factors com la presència o absència de calcificacions vasculars, dels valors de calci sèric²⁵ o d'altres aspectes importants per l'adherència al tractament⁷². Actualment, els quelants basats en sals de calci constitueixen la primera opció de tractament⁷, per la qual cosa no és d'estranyar que siguin els quelants de fosfat més utilitzats. A més, el cinacalcet és conegut per ser un fàrmac hipocalcemiant⁷⁶, per tant, l'administració de quelants de fosfat càlcics podria contrarestar en part aquest efecte. A més, tant el lantà carbonat (2007)¹¹⁷, com el sevelamer (2009)^{118,119} són de recent introducció, el sevelamer no presenta indicació en pacients no sotmesos a hemodiàlisi mentre que l'hidròxid d'alumini no està recomanat per la seva toxicitat³, el que explica la baixa o nul·la utilització d'aquests medicaments en aquest estudi. Finalment, l'ús de combinacions de quelants de fosfat també s'ha observat en altres estudis¹²⁰. De fet, recentment, Cannata-Andía et al¹²¹ va mostrar que tant la monoteràpia com les combinacions de quelants càlcics amb lantà o sevelamer disminueixen la mortalitat per qualsevol causa i que la combinació de quelants càlcics amb sevelamer també disminuïa la mortalitat cardiovascular¹²¹.

4.1.2.Efectivitat

Com es mostra a la taula 27, el cinacalcet va reduir significativament el valor de la PTH. D'una banda, s'observa com el tractament amb cinacalcet va permetre que un 67% dels pacients aconseguís una reducció mínima del 30% en el valor de la PTH. Però no només això, sinó que el valor global de reducció de la PTH es va situar al voltant del 40%. A més, es va obtenir una efectivitat important fins i tot en els 3 primers mesos de tractament. Així, amb tant sols tres mesos de tractament, més de la meitat dels pacients van obtenir un valor de reducció de la PTH de com a mínim del 30%.

Aquests resultats es mostren a nivell gràfic a la Figura 18. En ella, s'observa l'evolució dels valors de PTH al llarg de l'any de tractament amb cinacalcet. Destaca la important disminució dels valors de la PTH en els tres primers mesos de tractament. Posteriorment, es continua produint una disminució del valor de la PTH, encara que s'observa un petit repunt en el sisè mes de tractament, coincidint amb la disminució de la dosi de cinacalcet (Taula 26). Posteriorment, però, s'aconsegueix continuar la disminució del valor de la PTH fins al final de l'estudi, que coincideix amb un increment de la dosi de cinacalcet. Aquesta evolució, posa en relleu la importància de mantenir constant la dosi de cinacalcet al llarg del tractament.

	Proporció de pacients amb reducció de PTH $\geq 30\%$	Reducció mitjana de PTH
<i>Resultats globals de l'estudi</i>		
3 mesos	54% p<0,001 (IC95% 37-71)	-28% p<0,001 (IC95% -40- -16)
12 mesos	67% p<0,001 (IC95% 50-83)	-39% p<0,001 (IC95% -49- -29)

IC: Interval de confiança

Taula 27. Variables d'efectivitat als 3 i 12 mesos de tractament amb cinacalcet.

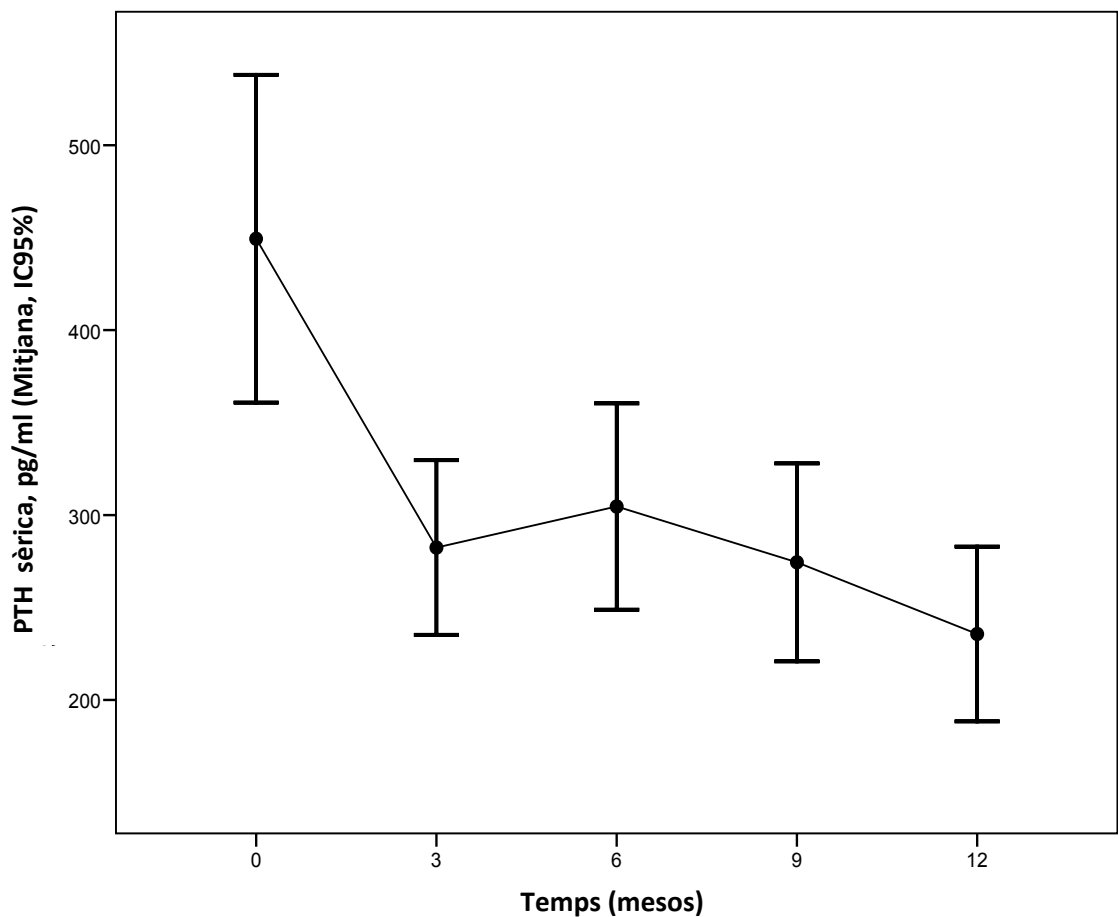


Figura 18. Evolució dels nivells de PTH durant els 12 mesos de tractament amb cinacalcet. (mitjana \pm DE).

En aquest estudi, es van analitzar diferents factors que podrien afectar la resposta al cinacalcet segons la bibliografia.

Primerament, es va analitzar la possible influència del valor de PTH inicial, observant-se una resposta diferent en funció del valor de PTH basal dels pacients avaluats, tal i com mostren les Figures 19 i 20, tant en la variable primària com en la reducció mitjana del valor de la PTH.

Així doncs, en els pacients amb PTH basal > 300 pg/ml, es va observar una major i més ràpida efectivitat, obtenint alts valors d'efectivitat ja en els primers tres mesos de tractament que es mantenen posteriorment pràcticament intactes.

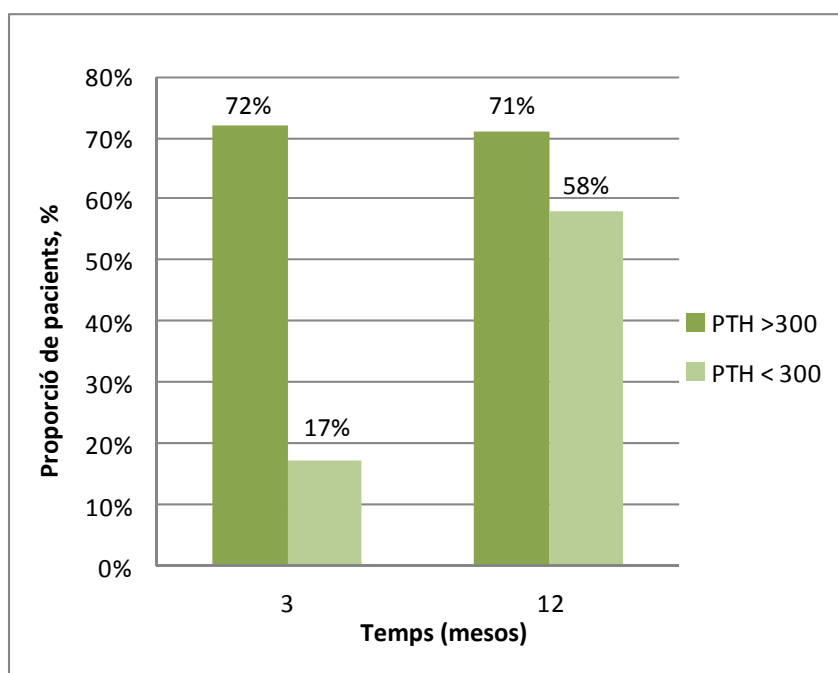


Figura 19. Evolució de la proporció de pacients amb reducció de PTH \geq 30% durant els 12 mesos de tractament en funció de la PTH basal.

Tanmateix, en els pacients amb PTH inicials < 300 pg/ml, es va observar uns resultats molt pobres després de 3 mesos de tractament amb cinacalcet. De fet, només un 17% dels pacients va aconseguir com a mínim un 30% en el valor de reducció de la PTH (Figura 19). A més, es va observar un increment en el valor mitjà de la PTH, efecte contrari a l'esperat (Figura 20). Tanmateix, als 12 mesos de tractament, s'observa una recuperació dels valors, similars als obtinguts en els resultats generals de l'estudi. Aquest comportament podria indicar un efecte tardà del cinacalcet en aquest grup de pacients.

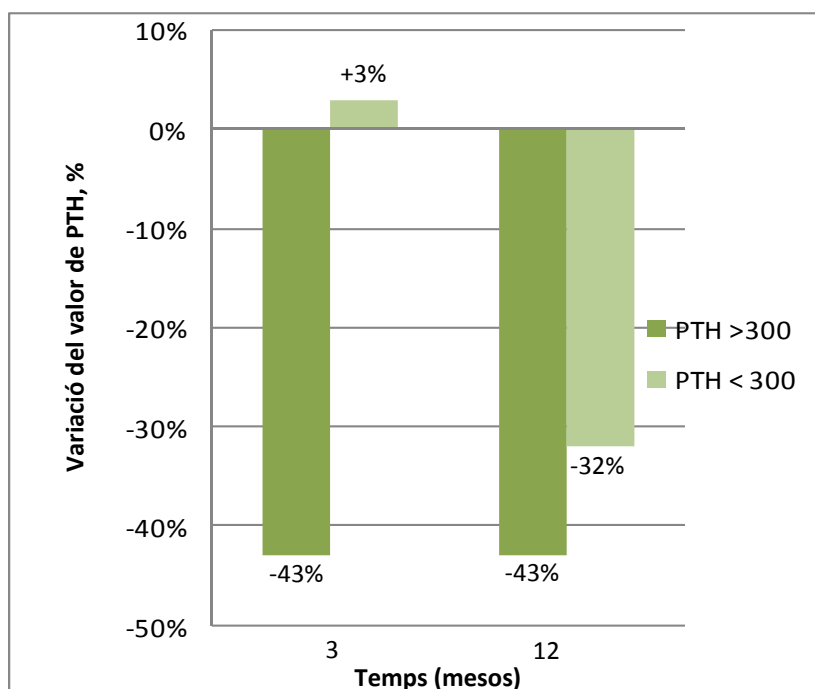


Figura 20. Evolució de la variació mitjana de PTH durant els 12 mesos de tractament en funció de la PTH basal.

També es va analitzar la possible influència de l'ús de la vitamina D i anàlegs sobre els resultats de l'estudi, ja que aquesta hormona és capaç de disminuir el valor de la PTH^{40,41}. Tanmateix, no es van observar canvis significatius en la reducció de PTH \geq 30% després de comparar els pacients tractats durant més o menys de 6 mesos amb VDA ($p=0,23$).

Finalment, un altre aspecte que es va estudiar va ser si el cinacalcet presentava més o menys efectivitat en els diferents estadis renals. Després d'estratificar als pacients en funció de l'estadiatge de MRC que presentaven als 12 mesos, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre els diferents estadis de MRC ni en la proporció de pacients que va assolir una disminució mínima del 30% en el valor de la PTH ni en la reducció del valor mitjà de la PTH (Taula 28), el que indica que l'estadiatge no és un element clau per a determinar l'eficiència del cinacalcet i, per tant, que no seria un efecte limitant per a l'ús del cinacalcet.

En global, el tractament amb cinacalcet també va permetre acomplir els objectius NKF/K-DOQI en un 30% dels pacients ($p=0,001$; IC95% 12,60-47,40) als 12 mesos. Tanmateix, sí es van trobar diferències en l'assoliment de les recomanacions de PTH de la guia NKF/K-DOQI en

funció de l'estadi renal. De fet, s'observa com els pacients en estadi 5 de MRC obtenen millor compliment amb les recomanacions però aquest resultat no limitaria l'ús del cinacalcet en aquest grup de pacients. Aquestes diferències vindrien explicades en la mesura que les recomanacions de la guia NKF/K-DOQI²⁵ són diferents per a cada estadi de MRC, permetent valors més elevats de PTH en pacients amb estadi 5 de MRC²⁵. S'ha de tenir en compte que, segons la Figura 19, s'obtenen valors de reducció de la PTH superiors en els pacients amb valors inicials de PTH més elevats. Aquest fet és presumiblement més freqüent en els pacients en estadi 5 de MRC, ja que el valor de PTH és inversament proporcional al valor de la TFG^{3,25}. A més, no es pot descartar certa sobreestimació en l'assoliment d'aquestes recomanacions per efecte estadístic, ja que el grup de pacients en estadi 5 de MRC analitzats va ser limitat.

	Estadi 3	Estadi 4	Estadi 5	Significació
Proporció de pacients amb reducció de PTH ≥ 30%	64%	65%	80%	p=0,810
Reducció mitjana de PTH*	-35%	-37%	-58%	p=0,293
Proporció de pacients que compleixen amb les guies NKF/K-DOQI**	0%	20%	75%	p=0,002

IC: Interval de confiança

*Segons estadi de MRC basal

**Segons estadi de MRC als 12 mesos

Taula 28. Variables d'efectivitat per estadis de MRC als 12 mesos de tractament amb cinacalcet

4.1.3. Seguretat

Després de 12 mesos de tractament, el cinacalcet va reduir significativament els valors de calci en un 6% ($p > 0,001$) i va incrementar els de fòsfat en un 13% ($p > 0,001$) tal i com es pot observar en les Figures 21, 22 i a la Taula 29.

A l'inici, el valor de calci sèric mitjà va ser de $9,76 \pm 0,71$ mg/dl, reduint-se un 5% i un 6% als 3 i 12 mesos. A la Figura 21 es detalla l'evolució de la disminució del calci durant els 12 mesos de tractament amb cinacalcet. Es caracteritza per una disminució més marcada dels valors sèrics de calci durant els primers 3 mesos, un estancament als 6 mesos i una posterior disminució dels seus valors fins els 12 mesos, evolució que recorda a la Figura 18, on es mostra l'evolució dels valors de PTH. L'estancament coincideix amb la disminució de la dosi del cinacalcet (Taula 26), observant-se un efecte dependent de la dosi ja apuntat per Chonchol et al¹²².

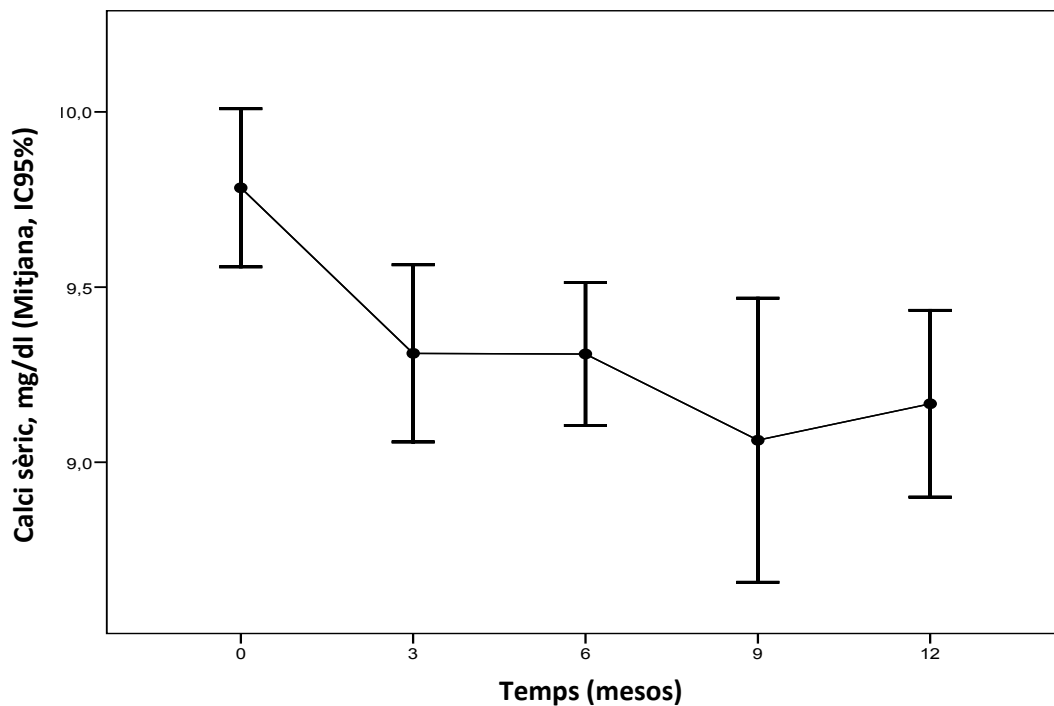


Figura 21. Evolució del calci sèric durant els 12 mesos de tractament amb cinacalcet. (mitjana \pm DE)

D'altra banda, el valor del fòsfor sèric mitjà va ser de $3,83 \pm 0,70$ mg/dl, valor que es va incrementar en un 5% i en un 13% als 3 i 12 mesos. Aquest increment en els valors sèrics de fosfat ja va ser descrit pel fase III de Chonchol et al¹⁰⁵ i és un dels principals elements diferenciadors respecte als estudis en pacients en hemodiàlisi, on s'observa un manteniment^{87,93} o una disminució^{79,81-84,86,89-92} dels valors de fosfat després del tractament amb cinacalcet.

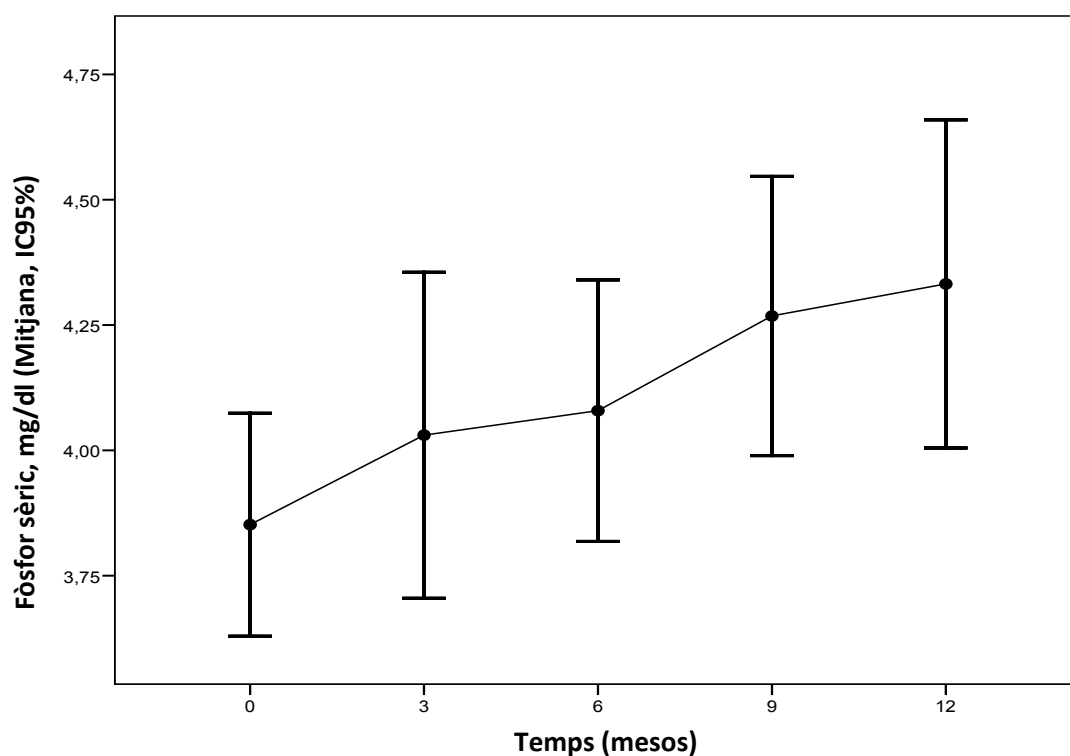


Figura 22. Evolució del fòsfor sèric durant els 12 mesos de tractament amb cinacalcet. (mitjana \pm DE)

El tractament amb cinacalcet no només va produir alteracions en el valor absolut de calci i de fosfat, sinó que aquestes variacions van acabar originant hipocalcèmia i hiperfosfatèmia (Taula 29). A l'inici, cap pacient presentava hipocalcèmia mentre que al final de l'estudi es va detectar en un 20% dels pacients (IC95% 7%-32%). Als 6 mesos de tractament, coincidint amb la disminució de dosi de cinacalcet (Taula 26), es va observar una reducció del percentatge d'hipocalcèmies. Al desglossar per estadiatges de MRC, es va observar una aparició més tardana de la hipocalcèmia en pacients en estadi 3 de MRC, mentre que l'estadi on es van presentar més hipocalcèmies va ser l'estadi 5. Aquests pacients presenten una desregulació més important dels valors del calci i el fosfat^{55,56}, el que podria explicar aquests resultats.

El valor mitjà de calci entre els pacients amb hipocalcèmia va ser de $7,91 \pm 0,26$ mg/dl. Un 43% dels pacients van presentar valors de calci entre 8,4 i 8 mg/dl, un 57% entre 7,5 i 8 mg/dl i cap pacient va presentar valors inferiors a 7,5 mg/dl. Al llarg de l'estudi, la duració mitjana de la hipocalcèmia va ser de $5,3 \pm 3,6$ mesos. En funció del cas, es va disminuir o parar el cinacalcet i/o incrementar la vitamina D i anàlegs per tal de corregir la hipocalcèmia.

		Basal	3 mesos	6 mesos	9 mesos	12 mesos
Percentatge de variació dels valors de calci mitjà	Global	9,76 ± 0,71	-5%	-5%	-7%	-6%
Percentatge de pacients amb hipocalcèmia	Global	0%	10%	7%	27%	20%
	Estadi 3	0%	0%	0%	36%	21%
	Estadi 4	0%	10%	0%	20%	14%
	Estadi 5	0%	33%	50%	33%	33%
Percentatge de variació dels valors de fòsfor mitjà	Global	3,83 ±0,70	5%	11%	7%	13%
Percentatge de pacients amb hiperfosfatèmia	Global	15%	24%	27%	27%	39%
	Estadi 3	7%	14%	14%	14%	21%
	Estadi 4	5%	24%	24%	29%	43%
	Estadi 5	67%	50%	67%	50%	67%

Taula 29. Evolució del percentatge de variació del valor mitjà de calci i fòsfor durant els 12 mesos de tractament amb cinacalcet i evolució del percentatge d'hipocalcèmia i hiperfosfatèmia en el global de la població i per estadis renals durant el mateix període. Valors basals de calci i fòsfor en mg/dl.

A la taula 29 també es pot observar l'evolució dels nivells de fosfat. A l'inici, un 15% dels pacients presentaven hiperfosfatèmia. Després de 12 mesos de tractament, aquest valor es va incrementar fins al 39% dels pacients (IC95% 23%-55%). (Taula 29) La hiperfosfatèmia va ser més freqüent en els pacients amb estadi 4 (inicial: 5%; final 43%) i estadi 3 (inicial 7%; final 21%) mentre que en els pacients amb estadi 5 es va mantenir constant (67%). Anàlogament als episodis d'hipocalcèmia, els pacients en estadi 5 de MRC presenten més episodis d'hiperfosfatèmia, per la seva capacitat disminuïda en la regulació del calci i el fosfat^{7,9,12}. Aquest fet també es fa pal·lès en l'elevat percentatge d'episodis d'hiperfosfatèmia presents des d'un inici, encara que aquest valor es manté constant al llarg de l'estudi. En canvi, les hiperfosfatèmies en pacients en estadi 3 i 4 de MRC incrementen, fet atribuït principalment a certa capacitat renal residual que estimula la reabsorció de fosfat^{107,123}.

Al llarg del seguiment, un 27% (11) dels pacients va discontinuar el tractament amb cinacalcet abans de l'any de tractament encara que un 7% (3) el va reiniciar. Les raons de discontinuació del tractament van ser:

- Hipocalcèmia: 10% (4)
- Alteracions gastrointestinals i altres intoleràncies: 7% (3)
- Incompliment: 2% (1)
- Interaccions: 2% (1)
- Excés d'eficàcia: 2% (1)
- Altres causes desconegudes: 2% (1)

A més, un 10% (4) dels pacients van experimentar efectes adversos durant el tractament que no van ocasionar l'aturada del cinacalcet: 2 episodis d'alteracions gastrointestinals, 1 espasme muscular, 1 parestèsia i 1 al·lopècia.

4.2. Resultats a llarg termini. Estudi a 36 mesos.

La mitjana de seguiment dels 41 pacients va ser de $29,6 \pm 14,7$ mesos, amb una mitjana de tractament amb cinacalcet de $25,2 \pm 16,2$ mesos.

Dels 41 pacients, es van poder seguir 21 pacients fins als 24 mesos, d'aquests, 16 pacients fins als 36 mesos i, d'aquests, 3 pacients fins als 60 mesos. Amb l'objectiu d'avaluar l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet en pacients no dialitzats a llarg termini, es va seleccionar seguir als pacients durant 36 mesos, ja que era el període més llarg que es podia avaluar sense perdre consistència en els resultats.

4.2.1. Pacients perduts per al seguiment

Es van perdre pel al seguiment 25 pacients (61%), que disposaven de seguiment superior a 12 mesos però inferior a 36 mesos. Els pacients es van perdre per arribar al supòsit de fi de seguiment (48%), iniciar TRS (44%), per alta hospitalària (4%) o per èxitus (4%). En el seu últim registre disponible, la majoria de pacients (68%) continuaven amb cinacalcet (Taula 30). Del 32% dels pacients que no continuaven amb cinacalcet, només en 3 pacients es va produir la

suspensió del tractament durant el període entre 12 i 36 mesos. Les causes de suspensió del tractament van ser la presència d'hipocalcèmia i la presència de dolor ossi.

Tot i que es produeix una pèrdua important de pacients entre els estudis, aquesta pèrdua no condicionaria els resultats obtinguts amb el cinacalcet a llarg termini. D'una banda, principal causa de pèrdua de seguiment va ser finalitzar el període de seguiment prèviament establert, sense importar si els pacients estaven o no en tractament amb cinacalcet. La segona causa de pèrdua de seguiment va ser l'inici de TRS. El cinacalcet forma part del tractament d'una complicació de la MRC, però no actua en cap cas sobre la pròpia MRC. Per tant, l'entrada en TRS de pacients en tractament amb cinacalcet no suposa un fracàs del tractament. Finalment, dels pacients perduts per al seguiment, la majoria es trobaven en tractament amb cinacalcet en l'últim registre disponible, la qual cosa fa pensar que la pèrdua de pacients no aporta un biaix dels resultats a favor del cinacalcet.

	Última visita amb cinacalcet	Última visita sense cinacalcet	Total (n=25)
Supòsit fi de seguiment	6	6	12
Inici TRS	9	2	11
Alta hospitalària (seguiment per CAP)	1	----	1
Èxitus	1	----	1
Total (n=25)	17	8	25

Taula 30. Causes i característiques de la pèrdua de pacients per a l'estudi de seguiment de 36 mesos.

Durant el període entre 12 i 36 mesos es va produir un èxitus per hemorràgia gastrointestinal amb melenes i rectorràgies, que es va veure acompanyada d'alteracions cardiovasculars del tipus fibril·lació ventricular amb aturada cardíaca, prolongació de l'interval QT i bradicàrdia. Aquestes alteracions es van produir en context d'hipocalcèmia i hipopotassèmia.

4.2.2.Descriptiva de la població

Finalment, es van poder seguir 16 pacients durant 36 mesos, les característiques basals dels quals es mostren a la Taula 31.

n=16	
Sexe, n (%)	
Home	11 (69%)
Dona	5 (31%)
Edat a l'inici del tractament, mitjana \pm DE, anys	
62 \pm 17,27	
Estadi renal, n (%)	
Estadi 3	5 (31%)
Estadi 4	9 (56%)
Estadi 5	2 (12%)
Dosi de cinacalcet, mitjana \pm DE, mg/setmana	
157,5 \pm 65,3	
Tractament concomitant, n (%)	
<i>Vitamina D i anàlegs</i>	7 (44%)
Calcitriol	6 (38%)
Paricalcitol	1 (6%)
<i>Quelants del fòsfor</i>	3 (19%)
Sals de calci	3 (19%)
<i>Suplements de calci</i>	0 (0%)
Comorbiditats, n (%)	
Hipertensió	13 (81%)
Dislipèmia	7 (44%)
Altres malalties cardiovasculars	10 (63%)
Malaltia renal i urològica	11 (69%)
Diabetis	5 (31%)
Hiperuricèmia	4 (25%)
Obesitat	3 (19%)
Fumador actiu	4 (25%)
Neoplàsia activa	1 (6%)
Malaltia endocrina	4 (25%)
Osteoporosi	1 (6%)
Paràmetres bioquímics, mitjana \pm DE	
PTH, pg/ml	401,88 \pm 170,63
Creatinina sèrica, mg/dl	2,86 \pm 0,93
Taxa de filtració glomerular, ml/min/1,73 m ²	24,93 \pm 9,43

Albúmina, g/dl	4,23 ± 0,33
Calci sèric, mg/dl	9,95 ± 0,62
Fòsfor sèric, mg/dl	3,59 ± 0,43
Producte calci-fosfat, mg ² /dl ²	35,44 ± 4,03
Fosfatasa alcalina, UI/L	91,36 ± 16,95
Gamma glutamil transferasa, UI/L	29,45 ± 15

DE: desviació estàndard

Taula 31. Característiques basals dels pacients de l'estudi a 36 mesos

	3 mesos	12 mesos	24 mesos	36 mesos
Creatinina sèrica, mg/dl	2,90 ± 0,77	2,74 ± 1,04	2,96 ± 0,96	3,12 ± 1,04
Taxa de filtració glomerular, ml/min/1,73 m²	24,53 ± 9,68	37,05 ± 52	19,32 ± 5,32	21,61 ± 10,48
Albúmina, g/dl	4,21 ± 0,28	4,19 ± 0,40	4,12 ± 0,35	4,09 ± 0,40
Calci, mg/dl	9,46 ± 0,72	9,21 ± 0,83	9,32 ± 0,82	9,12 ± 0,78
Fosfat, mgL/dl	3,73 ± 0,58	3,82 ± 0,84	3,84 ± 0,69	3,78 ± 0,85
Producte calci-fosfat, mg²/dl²	35,18 ± 5,74	35,31 ± 9,33	35,63 ± 6,75	34,09 ± 6,48
Fosfatasa alcalina, UI/L	87,44 ± 14,10	90,4 ± 27,93	86,64 ± 24,53	99,64 ± 33,00
Gamma glutamil transferasa, UI/L	34,26 ± 23,94	29,47 ± 19,38	28,6 ± 18,54	31,28 ± 16,67

Taula 32. Evolució dels paràmetres bioquímics durant els 36 mesos de tractament amb cinacalcet.
(mitjana ± DE)

Respecte a l'estudi a 12 mesos, a llarg termini, 36 mesos, es van poder avaluar més homes i d'edat inferior. Tot i que la distribució per estadis de MRC i la presència de tractament concomitant va ser similar, el valor basal de la PTH va resultar lleugerament inferior, així com la dosi de cinacalcet utilitzada. La distribució de les comorbiditats va ser similar, encara que en el seguiment a 36 mesos es van incloure en menys proporció pacients amb hipertensió, dislipèmia i hiperuricèmia però, per contra, es va observar una major proporció de pacients amb malaltia renal i urològica i malaltia endocrina.

El valor de la creatinina sèrica, la TFG i l'albumina no va variar significativament al llarg de l'estudi (Taula 32). El producte calci-fosfat tampoc va presentar canvis. Malauradament, no es va poder determinar l'evolució de la 25-hidroxivitamina D3 per falta de dades.

Al final del tractament, la dosi mitjana de cinacalcet utilitzada va ser de $204,38 \pm 154,62$ mg/setmana (29 mg/dia), amb la distribució especificada a la Figura 23, on es pot observar que la dosi diària més freqüent va ser la de < 30 mg/dia (43%) i la de 30-60 mg/dia (29%), seguit de 30 mg/dia (14%), 60 mg/dia (7%) i >60 mg/dia (7%). Dels pacients amb < 30 mg/dia, les prescripcions més freqüents van ser la de 30 mg/3 dies (15%), seguit de 30 mg/5 dies (7%), 30 mg/6 dies (7%) i 30 mg/1 dia (7%) i altres combinacions (7%).

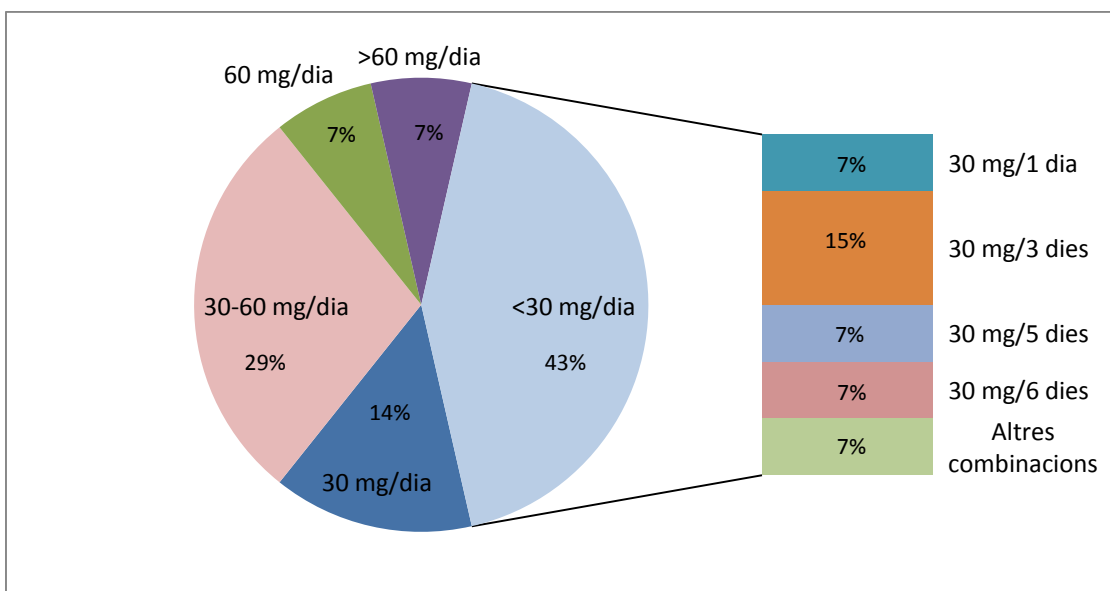


Figura 23. Distribució de dosi de cinacalcet al final de l'estudi (36 mesos).

Al igual que l'estudi a 12 mesos, la decisió d'iniciar, modificar o suspendre les dosis tant del cinacalcet com dels tractaments concomitants, es va realitzar sota criteri mèdic, en funció dels valors bioquímics obtinguts a les analítiques i sense seguir cap algoritme de tractament especificat prèviament. A l'inici de l'estudi a 36 mesos, un 44% (7) i un 19% (3) dels pacients es trobaven en tractament amb vitamina D i anàlegs i quelants de fosfat, valors similars a la població de l'estudi a 12 mesos. Posteriorment, els valors inicials es van incrementar fins al 63% (10) i un 19% (3) als 12 mesos. Al final de l'estudi, els pacients amb vitamina D i anàlegs van representar el 88% (31) i el 25% (13) respectivament. Al final de l'estudi, la vitamina D i anàlegs més utilitzats van ser el calcitriol (38%), el paricalcitol (25%) i el calcifediol (25%),

distribució amb característiques similars a les trobades en l'estudi a 12 mesos. Al final de l'estudi, tots els pacients tractats amb quelants de fosfat, van utilitzar quelants de fosfat càlcics (Taula 33). En alguns pacients, es van utilitzar combinacions de paricalcitol i calcifediol.

	Basal	3 mesos	12 mesos	24 mesos	36 mesos
Dosi cinacalcet (mg/set)	157,5 ± 65,27	174,38 ± 64,08	196,88 ± 90,31	170,63 ± 102,01	204,38 ± 154,62
Vitamina D i anàlegs					
-Calcitriol	7 (44%)	8 (50%)	10 (63%)	11 (69%)	14 (88%)
-Paricalcitol	6 (38%)	6 (38%)	6 (38%)	6 (38%)	6 (38%)
-Calcifediol	1 (6%)	2 (13%)	3 (19%)	5 (31%)	4 (25%)
-Alfacalcidiol	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	3 (19%)	4 (25%)
-Alfacalcidiol	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Quelants de fosfat	3 (19%)	3 (19%)	3 (19%)	5 (31%)	4 (25%)
-Sals de calci	3 (19%)	3 (19%)	3 (19%)	4 (25%)	4 (25%)
-Sevelamer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
-Lantà carbonat	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)

Taula 33. Evolució de la dosi de cinacalcet i del percentatge d'ús del tractament concomitant durant els 36 mesos de tractament amb cinacalcet. (n (%))

4.2.3.Efectivitat

Un 50% dels pacients van aconseguir una disminució del valor de la PTH $\geq 30\%$ ($p < 0,001$) als 12 mesos de tractament. Aquesta efectivitat es va mantenir i, fins i tot, incrementar lleugerament fins als 36 mesos, quan un 62,5% va aconseguir aquesta disminució mínima del 30% ($p < 0,001$). A nivell global, el valor de la PTH va disminuir significativament en un 39% als 12 mesos ($p < 0,004$), valor que es va incrementar fins al 50% als 36 mesos de tractament ($p < 0,001$) (Taula 34).

	3 mesos	12 mesos	36 mesos
Proporció de pacients amb reducció de PTH $\geq 30\%$	31%*	50%***	62,5%***
Reducció mitjana de PTH	-24%**	-39%****	-50%***

*p=0,05; **p=0,02; ***p<0,001; ****p>0,004

Taula 34. Variables d'efectivitat als 3, 12 i 36 mesos de tractament amb cinacalcet

A la Figura 24, es mostra el detall de l'evolució dels valors de PTH durant els 36 mesos de tractament amb cinacalcet. Com es pot observar, la disminució més marcada del valor de PTH es produeix durant els primers 12 mesos de tractament, mentre que posteriorment la tendència és al manteniment dels valors aconseguits fins com a mínim als 36 mesos avaluats. Tanmateix, s'observa un petit repunt als 15 mesos, similar a l'observat a Froslund et al¹¹⁰.

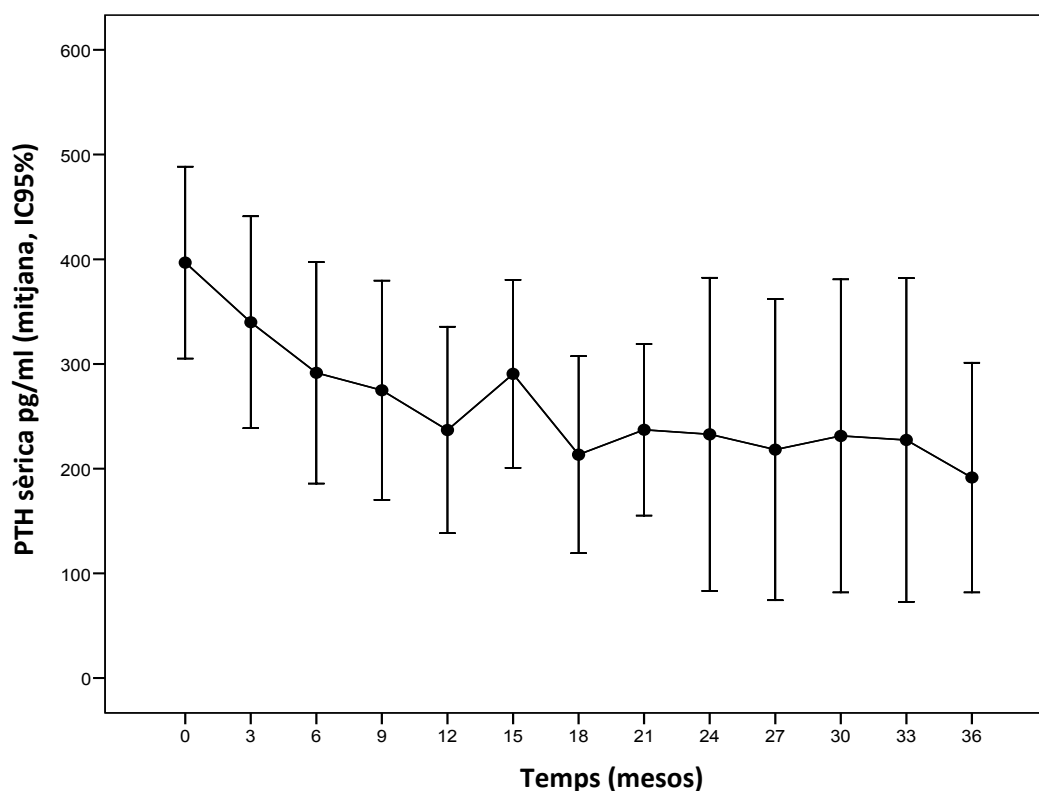


Figura 24. Evolució dels valors mitjans de PTH durant els 36 mesos de tractament amb cinacalcet. (mitjana \pm DE)

En aquest estudi d'extensió, es va poder observar que no hi havia diferències estadísticament significatives ni en la variable principal ni en la reducció del valor mitjà de la PTH entre els diferents estadis de MRC (Taula 35), fet que reforça les dades obtingudes en l'estudi a 12 mesos.

	Estadi 3	Estadi 4	Estadi 5	Significació
Proporció de pacients amb reducció de PTH \geq 30%	60%	55%	50%	NS
Reducció mitjana de PTH*	-44%	-54%	-48%	NS

* Estadi MRC inicial
NS: no significatiu

Taula 35. Variables d'efectivitat per estadis de MRC als 36 mesos de tractament amb cinacalcet

4.2.4. Seguretat

A llarg termini, el cinacalcet va reduir els valors de calci i va incrementar els de fosfat, per després mantenir-se.

A l'inici, el valor de calci sèric mitjà inicial va ser de $9,95 \pm 0,62$ mg/dl, reduint-se de manera significativa un -7% i un 8% als 12 mesos als 12 i 36 mesos ($p < 0,001$). En la figura 25, es pot observar el detall de l'evolució del calci al llarg dels 36 mesos de seguiment. Es pot observar com, durant el primer any de seguiment, els valors de calci disminueixen mentre que en el mes 15 s'observa com els valors de calci sèric torna a incrementar, coincidint amb una disminució de la dosi de cinacalcet (Taula 33). Posteriorment, els valors de calci sèric tornen a disminuir i tendeixen a mantenir-se, al menys fins els 36 mesos de seguiment.

D'una manera anàloga als 12 mesos, la Figura 25 presenta una evolució similar a l'evolució dels valors de PTH durant els 36 mesos de seguiment (Figura 24).

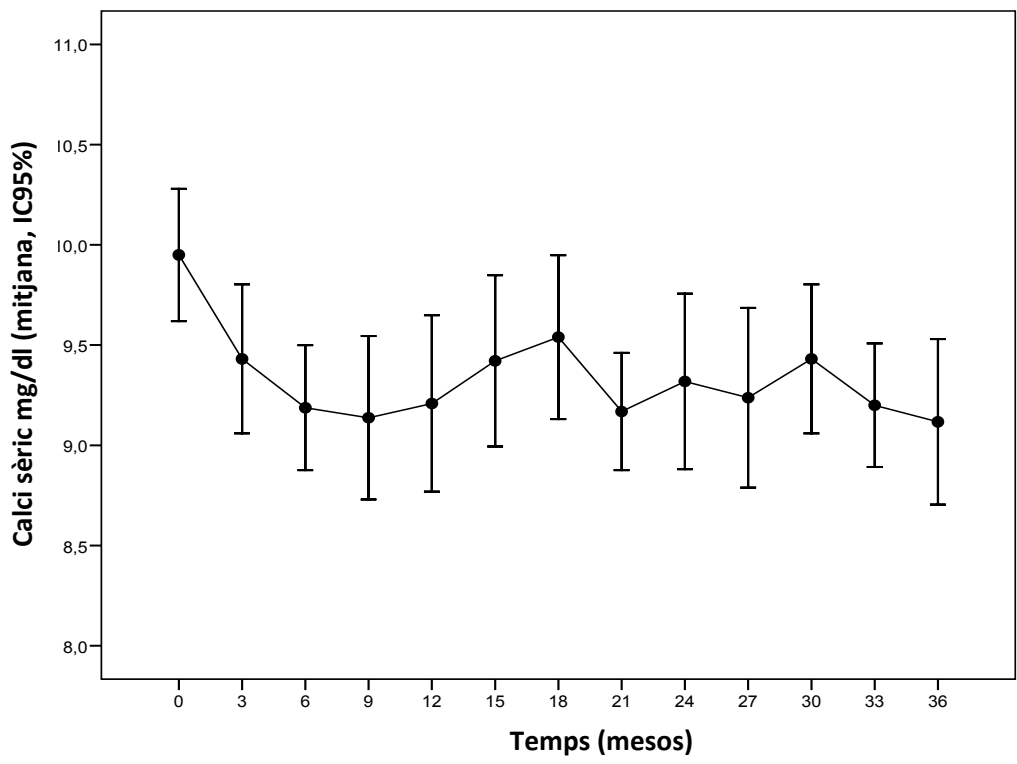


Figura 25. Evolució dels valors mitjans de calci durant els 36 mesos de tractament amb cinacalcet. (mitjana \pm DE)

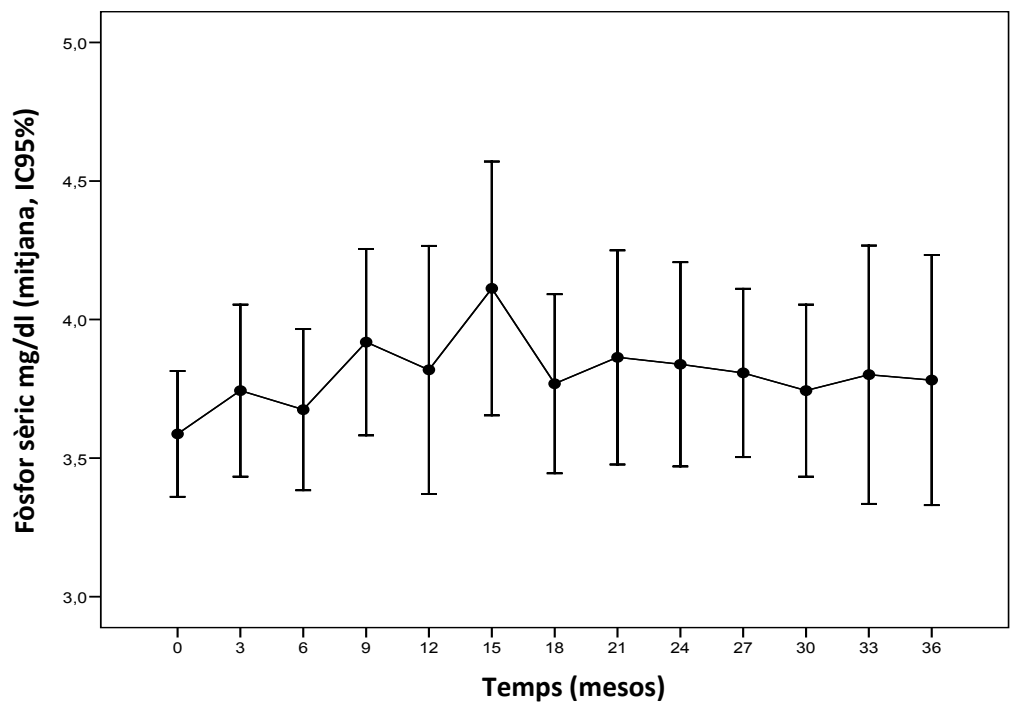


Figura 26. Evolució dels valors mitjans de fòsfor durant els 36 mesos de tractament amb cinacalcet. (mitjana \pm DE)

D’altre banda, el valor del fòsfor sèric mitjà inicial va ser de $3,59 \pm 0,43$ mg/dl, valor que es va incrementar en un 6% als 12 i 36 mesos. Els increments de fosfat no van ser significatius en cap cas ($p=0,180$ i $p=0,324$). En la Figura 26, es detalla l’evolució del fosfat sèric al llarg dels 36 mesos de seguiment, observant dues grans tendències. La primera, que engloba des de l’inici de l’estudi fins el mes 15, on els valors de fosfat incrementen i, la segona, des del mes 15 fins al final de l’estudi, on els valors de fosfat disminueixen i es mantenen.

A llarg termini, el tractament amb cinacalcet va produir hipocalcèmia i hiperfosfatèmia. A l’inici, cap pacient presentava hipocalcèmia. Aquest valor es va incrementar fins el 13% dels pacients als 12 mesos i es va mantenir en el mateix valor fins els 36 mesos. Igualment, cap pacient presentava hiperfosfatèmia a l’inici. Al cap de 12 mesos, un 6% dels pacients presentava hiperfosfatèmia, valor que va incrementar-se de manera progressiva fins a un 25% dels pacients als 36 mesos.

	Basal	3 mesos	12 mesos	24 mesos	36 mesos
Percentatge de variació dels valors de calci mitjà	$9,95 \pm 0,62$	-5%	-7%	-6%	-8%
Percentatge de pacients amb hipocalcèmia	0%	6%	13%	13%	13%
Percentatge de variació dels valors de fosfat mitjà	$3,59 \pm 0,43$	5%	6%	8%	6%
Percentatge de pacients amb hiperfosfatèmia	0%	6%	6%	19%	25%

Taula 36. Evolució dels percentatges de variació dels valors mitjans de calci i fosfat durant els 36 mesos de tractament amb cinacalcet i el percentatge d’episodis d’hipocalcèmia i hiperfosfatèmia en el mateix període

En l’estudi a 36 mesos, a diferència de l’estudi a 12 mesos, cap pacient presentava hiperfosfatèmia a l’inici. Això significa que no es va poder seguir fins a 36 mesos els pacients que presentaven hiperfosfatèmia en la Taula 29. Tanmateix, la presència d’hiperfosfatèmia no suposa actualment un criteri per iniciar TRS¹²⁴ i, per tant, aquest fet no condiciona els resultats obtinguts a llarg termini.

Un 25% (4) dels pacients van finalitzar el tractament amb cinacalcet abans dels 36 mesos de tractament, però un 12,5% (2) dels pacients el van reiniciar. Un pacient va parar dues vegades el cinacalcet. Els motius de retirada van ser:

- Hipocalcèmia 6% (1)
- Interaccions 6% (1)
- Incompliment 6% (1)
- Reaccions adverses 6% (1)
- Desconegut 6% (1)

Dos pacients (12,5%) van presentar diarrees que no van ocasionar la suspensió del tractament.

Reacció adversa		0-12 mesos de seguiment	12- < 36 mesos de seguiment	12-36 mesos de seguiment	Total n=41
<i>Hipocalcèmia</i>		4	2	1	7
<i>Alteracions gastrointestinals i altres intoleràncies</i>	Alt GI	2			5
	Sufocacions	1			
	Dolors ossis		1		
	Reacció línquenoide			1	
<i>Incompliment</i>		1	----	----	1
<i>Interaccions</i>		1	----	----	1
<i>Excés d'eficàcia</i>		1	----	----	1
<i>Desconegut</i>		1	----	1	2
<i>Èxitus</i>		----	1 (HipoCa)	----	1
Total		11	4	3	18

Alt GI: alteracions gastrointestinals; HipoCa: hipocalcèmia

Taula 37. Reaccions adverses produïdes durant el tractament amb cinacalcet que van conduir a la parada del tractament

Reacció adversa		0-12 mesos de seguiment	12- < 36 mesos de seguiment	12-36 mesos de seguiment	Total n=41
<i>Alteracions gastrointestinals i altres intoleràncies</i>	Alt GI	2	----	2	4
	Espasme muscular	1	----	----	1
	Parestèsia	1	----	----	1
	Al·lopècia	1	----	----	1
Total		5	----	2	7

Taula 38. Reaccions adverses produïdes durant el tractament amb cinacalcet que no van conduir a la parada del tractament

Tal i com es pot veure en la Taula 37, les reaccions adverses que van motivar la suspensió del tractament en l'estudi a 36 mesos van ser consistents amb les reaccions adverses reportades en l'estudi a 12 mesos. A nivell global dels 41 pacients inicials, el motiu principal de discontinuació del medicament va ser la hipocalcèmia. Les alteracions gastrointestinals van estar presents, però, en la gran majoria de pacients, van permetre continuar amb el tractament (Taula 38).

5.DISCUSSIÓ

5.1. Consideracions prèvies

Aquest estudi es centra en avaluar la capacitat del cinacalcet per modificar l'elevació crònica dels nivells de PTH o HPT, procés fisiopatològic clau de la MMO-MRC³⁸. Aquest HPTS és causa i conseqüència de les alteracions bioquímiques de la MBD-CKD i el procés desencadenant de les alteracions esquelètiques i extraesquelètiques d'aquesta síndrome^{38,41,48}, per la qual cosa, la diferència entre els dos termes queda confusa. A més, des de que el terme MBD-CKD va ser emprat per primer cop l'any 2006²⁸, són molts els autors que continuen utilitzant el terme HPTS per a descriure aquesta síndrome.

En el present estudi s'avalua l'efecte del cinacalcet sobre les variables subrogades³ de la PTH, el calci i el fosfat, sense poder determinar el seu impacte sobre les variables clíniques. Aquesta limitació es compartida per molts d'altres estudis que avaluen l'efecte del cinacalcet, tant en pacients amb o sense diàlisi, de la vitamina D i anàlegs i dels quelants de fosfat²⁸. Idealment, seria analitzar l'efecte de cada intervenció sobre el global de la complicació, és a dir, sobre les alteracions bioquímiques, les complicacions esquelètiques i les calcificacions extraesquelètiques. Malauradament, la majoria d'estudis es centren en l'avaluació d'una d'aquestes parts²⁸, per les dificultats metodològiques inherents a un estudi d'aquestes característiques.

A més, actualment, queden moltes incerteses per resoldre en la fisiopatologia, en el diagnòstic i en el tractament de l'HPTS que dificulten moltes vegades la interpretació dels resultats dels estudis clínics, incloent el present estudi.

A nivell fisiopatològic, per exemple, es coneix l'existència d'una relació entre les alteracions bioquímiques, les complicacions esquelètiques i les calcificacions extraesquelètiques. Tanmateix, encara no es coneixen amb exactitud tots els processos implicats, els processos d'interrelació ni quin d'aquests components té més importància en el global de la complicació²⁸. També falta determinar la regulació concreta del FGF-23, determinar quins són els elements que fan que una hormona actuï més que una altra o quins són els factors que determinen la variabilitat interindividual pel que fa a la gravetat de l'HPTS.

En el camp de l'HPTS es fa difícil demostrar una correlació entre valors l·lindars dels paràmetres bioquímics i les conseqüències clíniques de l'HPTS. També es fa difícil demostrar un benefici al disminuir aquests paràmetres sobre les variables clíniques. Aquestes qüestions, s'han intentat resoldre a través de diferents estudis epidemiològics. S'han trobat associacions de risc entre el remodelat ossi o les alteracions cardiovasculars amb valors baixos i valors elevats de calci, de fòsfor o de PTH però es fa difícil determinar valors concrets. Això dificulta la interpretació dels resultats dels estudis i establir unes recomanacions a partir de les quals iniciar, parar o valorar l'eficàcia dels diferents tractaments o determinar estratègies terapèutiques²⁸. En el camp de l'HPTS, un elevat percentatge de les recomanacions tenen un baix grau d'evidència o són recomanacions d'experts^{3,5,23}. La manca d'estudis es fa més acusada en els pacients en estadis 3-5 de MRC sense diàlisi, obligant en molts casos, a l'extrapol·lació dels resultats obtinguts en pacients en tractament amb hemodiàlisi, on es situa el gruix de l'evidència disponible.

Tampoc hi ha consens sobre l'estratègia terapèutica a seguir. Es suggereix mantenir dins la normalitat els valors de calci i fòsfor, sempre que les mesures per aconseguir-ho siguin raonables. Respecte a la PTH, alguns autors recomanen la normalització dels valors de la PTH, altres iniciar tractament davant d'un increment de la PTH basal i altres consideren necessari un cert grau d'hiperparatiroidisme per mantenir un recanvi ossi normal en pacients amb MRC²³. Per la SEN, els objectius terapèutics s'han d'adequar a les característiques clíniques i objectius terapèutics de cada pacient, sense que només es persegueixi determinats valors o concentracions plasmàtiques, ja que l'increment dels tractaments també està relacionat amb un increment dels efectes adversos²³. Finalment, cal recordar però, que hi ha una relació existent entre el calci, el fòsfor i la PTH i que, qualsevol estratègia per corregir un d'aquests valors, pot estar associada amb un efecte divergent en la resta de paràmetres²⁸.

En els estadis 3 o 4 de la MRC, aquesta sobreexpressió de la PTH ja està present, però no només a nivell bioquímico sinó que els pacients també poden presentar manifestacions clíniques òssies^{3,58,59} i cardiovasculars⁶ d'aquest HPTS. Tant la guia de la NKF/K-DOQI⁵, la guia KDIGO³ i la SEN²³ consideren apropiat iniciar tractament en estadis primerencs si s'observa una elevació dels paràmetres bioquímics per sobre dels valors normals, però no s'especifica cap valor per iniciar tractament^{3,5,23}.

5.2.Efectivitat i seguretat a curt termini.

En aquest estudi, es mostra com el cinacalcet és efectiu en la reducció dels valors de PTH en pacients sense tractament en diàlisi. Després de 12 mesos de tractament, es va aconseguir que un 67% dels pacients disminuïssin el valor de la PTH en un 30% o superior, amb una disminució mitjana d'un 39% del valor de la PTH. Aquests resultats coincideixen amb els obtinguts en els estudis clínics en pacients no dialitzats^{105,106}. En aquests estudis s'observa que entre un 56-74% dels pacients obtenen com a mínim un 30% en la reducció dels valors basals de PTH, amb una disminució mitjana global del 40%^{105,106}. D'aquesta manera es veu que l'eficàcia obtinguda en aquests assajos clínics es trasllada a la pràctica clínica. Tanmateix, els resultats d'aquest estudi són inferiors als dels estudis observacionals, que presenten valors de disminució mitjana de la PTH del 47% al 68%¹⁰⁷⁻¹¹¹ (Annex 1).

A priori, aquestes diferències podrien ser explicades per les característiques basals dels pacients, per la PTH basal inicial, per la dosi del cinacalcet, pel temps de seguiment o el tractament concomitant. Tanmateix, hi ha pocs estudis sobre els factors que influeixen en la resposta del cinacalcet, i, els seus resultats han sigut poc concloents. En pacients en hemodiàlisi, Kim et al¹²⁵ va observar que un 20% dels pacients no responien al cinacalcet perquè o bé els valors de la PTH no disminuïen o bé incrementaven després de 24 setmanes de tractament. El grup de no-responedors tendien a ser més joves, al voltant de 40 anys, i de sexe masculí¹²⁵, resultats similars als obtinguts per St Peter et al⁹⁷. Tanmateix, Segura-Torres et al¹²⁶ no va trobar diferències ni en l'edat ni en el sexe¹²⁶. A nivell farmacocinètic, no s'observen diferències entre edat i sexe, tot i que l'aclariment del cinacalcet podria estar disminuït en les dones i ser més gran en els pacients fumadors. Tanmateix, l'ajust individualitzat del cinacalcet en funció de la resposta sobre la PTH, podria mitigar la importància d'aquests efectes⁷⁶.

Un altre factor que podria influir en la resposta del cinacalcet és la presència concomitant de diabetis mellitus. S'ha observat que les diferents anormalitats metabòliques de la diabetis mellitus de manera directa o indirecta podrien disminuir la síntesi i secreció de la PTH⁴¹. La freqüència de diabetis mellitus en els diferents estudis en pacients en hemodiàlisi es troba entre el 15-40% (7-61%)^{79,81,83,88,90-92,95-102}. En l'estudi d'Akizawa et al⁹⁸, s'observa una freqüència més gran de diabetis mellitus en els pacients amb valors de PTH <300 respecte ≥ 500⁹⁸. En aquest sentit Murakami et al¹²⁷, va mostrar una forta relació entre l'hemoglobina

glicada i la PTH¹²⁷ però la influència de la diabetis en la resposta del cinacalcet és controvertida^{97,125,128}.

Un altre aspecte que podria influir és la presència de polimorfismes en el receptor del CaSR o altres mutacions genètiques que afectin a la fisiopatologia de l'HPTS. De fet, s'ha observat que el cinacalcet presentaria diferències en la resposta entre els africans-americans¹²⁹ o la població asiàtica respecte als caucàsians¹³⁰, però es requereix més investigació en aquest camp.

La gravetat del HPTS sí podria tenir una influència en els resultats obtinguts pel cinacalcet^{97,125,128}. Actualment, la gravetat del HPTS es mesura mitjançant el valor basal de PTH²³, encara que hi ha controvèrsia sobre si el cinacalcet obtindria millors resultats amb PTH basals més elevades o més disminuïdes. En aquest estudi, s'ha observat millors resultats entre els pacients que tenen una PTH basal més elevada. Així, entre els pacients amb PTH basal > 300, un 72% dels pacients van aconseguir reduccions de la PTH en un 30% o superior amb reduccions mitjanes del valor de la PTH d'un 43%. En altres estudis observacionals en pacients no dialitzats, s'observa una reducció més gran del valor de la PTH quan parteixen d'una PTH basal més elevada, encara que no es pot establir cap relació lineal¹⁰⁷⁻¹¹¹. Resultats no concloents es poden obtenir dels estudis en hemodiàlisi, ja que s'han trobat valors de reducció més elevats amb PTH més elevades^{83,89,90,92,96}, més baixes^{97,125} o fins i tot normals⁹⁶ i, en alguns casos, valors de reducció de PTH similar independentment del valor de la PTH basal^{79,98,131}.

Alguns autors, però, també proposen el número i tamany de les glàndules paratiroides com a marcador de gravetat de l'HPTS. Yamamoto et al¹³² va observar que els pacients amb ≥ 2 glàndules engrandides i aquells que les presentaven amb més tamany, eren els pacients que responien en menor proporció al cinacalcet, atribuint aquesta menor resposta al menor número de CaSR disponible present en aquest teixit nodular¹³². En estadis primerencs de MRC, s'ha observat la presència de teixit hiperplasiat, però amb lesions difuses, no nodulars⁴¹, encara que si hi podria ser present en els pacients que, en la inclusió o el desenvolupament d'aquest estudi, es trobaven en estadi 5. Tanmateix, aquestes troballes anirien en sentit oposat als resultats d'aquest estudi.

Un altre factor que podria influir és la dosi del cinacalcet. En l'estudi fase II de Chonchol et al¹²² en pacients no dialitzats, es va mostrar un efecte dosi dependent, obtenint més eficàcia però també més efectes adversos amb valors més elevats de cinacalcet¹²². La dosi utilitzada en aquest estudi va ser relativament baixa, tenint en compte que la dosi recomanada pels

pacients en hemodiàlisi és de 30 mg/dia i pot incrementar-se fins a 180 mg/dia si es requereix⁷⁶. Aquesta dosi relativament baixa podria ser el resultat d'una actitud conservadora per la hipocalcèmia produïda pel cinacalcet. D'altra banda, es podria proposar l'ús de dosis de 30 mg/dia en pacients sense diàlisi, ja que en aquest estudi s'obtenen reduccions importants del valor de la PTH amb aquestes dosis.

Per tant, amb l'evidència disponible, es fa difícil atribuir les diferències entre eficàcia i efectivitat del cinacalcet en pacients sense diàlisi a les característiques basals de la població estudiada. Respecte a l'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵, aquest estudi avalua un percentatge de dones lleugerament superior mentre que el percentatge de diabetis mellitus és lleugerament inferior¹⁰⁵. En canvi, comparant amb l'estudi observacional de Montenegro et al¹⁰⁷, que obtenen un percentatge de reducció del valor de la PTH del 67,9%, aquest estudi avalua un percentatge de dones lleugerament superior¹⁰⁷, mentre que no es pot comparar la presència de diabetis mellitus, ja que en aquest estudi s'avalua la presència de diabetis mellitus com a comorbiditat mentre que en l'estudi de Montenegro et al¹⁰⁷, s'avalua la diabetis mellitus només com a causa de la patologia renal¹⁰⁷. D'altra banda, s'observa que, respecte a Chonchol et al¹⁰⁵, aquest estudi obté disminucions mitjanes del valor de la PTH similars amb dosis inferiors de cinacalcet¹⁰⁵. Respecte als observacionals, aquest estudi obté disminucions mitjanes del valor de la PTH inferiors amb dosis similars¹⁰⁷⁻¹¹¹.

En resum, actualment es desconeixen els factors que determinen la variabilitat en la resposta al cinacalcet i, la comparació dels diferents estudis tampoc aporta llum en aquest aspecte. De fet, encara no es coneixen quins són els factors que determinen la variabilitat interindividual en la gravetat de l'HPTS i expliquin perquè, per a un mateix estadi renal, uns pacients puguin no presentar HPTS i altres, com en aquest estudi, presentin valors molt elevats. No es pot descartar que aquestes diferències vinguin condicionades per aspectes fisiopatològics encara desconeguts, al tractar-se d'una patologia en què intervenen nombrosos mecanismes de regulació i contraregulació, receptors, mecanismes de resistència i, possiblement, de tolerància. Caldrien més estudis, tant a nivell clínic, com a nivell fisiopatològic, per entendre aquesta variabilitat en l'HPTS i en la resposta al cinacalcet.

A part, en aquest estudi, un 54% dels pacients estaven en tractament amb vitamina D a l'inici de l'estudi. La vitamina D també actua a les glàndules paratiroides regulant la síntesi i secreció de la PTH^{38,41,48,50}. Per tant, la vitamina D podria ser un factor que influís en la resposta del cinacalcet.

Tanmateix, en aquest estudi, no es va observar diferències estadísticament significatives en la variable primària entre els pacients que havien rebut vitamina D i anàlegs durant més o menys de 6 mesos. L'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵ també apunta en la mateixa direcció, ja que va trobar que una proporció molt similar de pacients aconseguia una disminució mínima del 30% de la PTH independentment de si rebia tractament concomitant amb vitamina D i anàlegs. Altres estudis en pacients en hemodiàlisi també van reportar resultats similars^{79,133}. De tots aquests resultats es pot deduir que el cinacalcet tindria un efecte intrínsec important.

A nivell clínic, la combinació de vitamina D i anàlegs amb cinacalcet ha mostrat millors resultats que la monoteràpia de vitamina D i anàlegs^{81,81,84,86,87,91}. A més, s'ha observat una associació beneficiosa de la suplementació amb vitamina D en termes de supervivència, almenys en pacients en hemodiàlisi i dèficit de calcitriol, situació freqüent en els pacients amb HPTS²³. Per exemple, en aquest estudi, el valor mitjà de calcitriol va ser baix durant tot l'estudi, explicant en part, l'elevat ús de vitamina D i anàlegs utilitzat. La vitamina D, però, també estimula l'absorció gastrointestinal del calci i del fosfat^{38,49}. Com a conseqüència, no es recomana l'ús de vitamina D en pacients amb valors de fosfat superiors a 4,6 mg/dl i que no disminueixen el seu valor malgrat els quelants de fosfat¹³⁴. En aquests casos és important conèixer que el cinacalcet en monoteràpia disminuiria també els valors de la PTH en pacients sense diàlisi.

A part, en aquest estudi, s'observa un 20% d'increment de l'ús concomitant de la vitamina D i anàlegs, similar a Chonchol et al¹⁰⁵, tot i que aquest estudi parteix de xifres basals d'ús de vitamina D i anàlegs inferiors. A més a més de l'efecte sinèrgic per al control de la PTH, la combinació vitamina D i anàlegs amb cinacalcet podria millorar el control dels efectes adversos dels dos tractaments¹³³ ja que, mentre el cinacalcet produeix hipocalcèmia⁷⁶, el calcitriol pot produir hipercalcèmia^{38,49}. És controvertit si l'ús del cinacalcet aconsegueix disminuir les dosis de vitamina D concomitants¹³³, tot i que cal recordar que el cinacalcet és capaç d'incrementar l'expressió del VDR⁴¹ i, per tant, incrementar l'efectivitat de la vitamina D.

Un altre factor que podria influir en els valors obtinguts és el temps de seguiment dels diferents estudis, tot i que, en la majoria de variables d'aquest estudi, els resultats als 3 mesos són molt similars als obtinguts als 12 mesos.

En aquest estudi no només s'observa que el cinacalcet és efectiu, sinó que a més, presenta una ràpida resposta en els primers 3 mesos de tractament. En concret, s'observa com en més de la meitat dels pacients es va aconseguir una disminució dels valors de PTH del 30% o superior en els primers 3 mesos amb un valor mitjà de reducció de PTH d'un 28%. Disminucions ràpides també s'han observat en altres estudis, com en el de Chonchol et al¹⁰⁵ o en el de Kim et al¹²⁵. En el primer, en pacients sense diàlisi, es va observar una notable reducció dels valors de PTH ja en la primera setmana de tractament¹⁰⁵. En el segon, en pacients en diàlisi, es va observar una disminució del 50% dels valors de PTH durant el primer mes de tractament¹²⁵. Aquesta ràpida resposta es podria atribuir al mecanisme d'acció del cinacalcet, ja que incrementa la sensibilitat del CaSR al calci extracel·lular i, variacions del calci, generen canvis més ràpids en els valors de la PTH⁴⁰.

Alguns autors han considerat un marcador pronòstic de bona resposta al cinacalcet una disminució important de la PTH en els primers 3 mesos amb dosis relativament baixes de cinacalcet¹²⁸, com seria el cas d'aquest estudi. De fet, el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE)¹³⁵, considera continuar el tractament amb cinacalcet en pacients en hemodiàlisi només si es produeix una reducció dels valors de PTH del 30% en els primers 4 mesos. En aquest estudi, la reducció del 28% ja s'obté en els 3 primers mesos¹³⁵.

Tanmateix, en el subgrup de pacients amb PTH basal < 300 pg/ml, la disminució de com a mínim un 30% no s'assoleix fins els 12 mesos de tractament. En aquest estudi, la PTH mitjana basal va ser de 445,32 pg/ml, amb valors de 344 pg/ml i 419 pg/ml per als pacients en estadi 3 i 4 respectivament. Aquests valors són com a mínim 100 pg/ml superiors als de Chonchol et al¹⁰⁵ i encara més allunyats d'altres estudis en pacients sense diàlisi^{55,56,113} i de les recomanacions de la NKF/K-DOQI²⁵. Per tant, es pot considerar que la població estudiada presenta un HPTS avançat en relació al seu estadi renal. A més, es coneix que hi ha una correlació negativa entre TFG i PTH^{3,25}, per la qual cosa, es de suposar que els valors de PTH aniran augmentant. Per tot això, seria interessant valorar la necessitat de tractament amb cinacalcet en aquests pacients per frenar l'evolució de la HPTS, ja que en aquest estudi un 58% dels pacients acaben obtenint una disminució del 30% a l'any de tractament.

En aquest estudi, el tractament amb cinacalcet va permetre a un 29% dels pacients assolir les recomanacions de nivells de PTH proposades per la guia NKF/K-DOQI²⁵ però es van observar

diferències estadísticament significatives entre els diferents estadis renals. Mentre que cap pacient en MRC estadi 3 va aconseguir assolir les recomanacions de PTH, en els estadis 4 i 5, un 20% i un 75% dels pacients les va aconseguir. Actualment, només la guia NKF/K-DOQI²⁵ recomana uns valors de PTH per a pacients prediàlisi. Aquests valors, però, estan basats en opinió d'experts²⁵ i no han sigut recollits per altres guies com la KDIGO³, que directament va optar en no proposar cap valor, ja que no hi ha prous estudis que correlacionin valors de PTH amb variables clíniques en pacients que no es troben en diàlisi³. A més, cal tenir en compte que alguns autors consideren la necessitat de mantenir un cert grau d'hiperparatiroidisme per tal de mantenir un remodelat ossi adequat i evitar la MOA²³. Probablement, aquest fenomen també podria aparèixer en pacients sense diàlisi, encara que no es coneix el valor exacte. Per tot això, es fa difícil interpretar si la disminució dels valors de PTH obtinguda pel cinacalcet en pacients en estadi MRC 3 i 4 són o no suficients. En canvi, les recomanacions per a pacients en MRC 5 estan basades en evidència científica²⁵. Per tant, segons aquest estudi, el cinacalcet si va disminuir de manera suficient els valors de PTH en aquests pacients.

De totes maneres, els resultats globals d'assoliment de les recomanacions de la guia de la NKF/K-DOQI, són similars a altres estudis en pacients no dialitzats, com l'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵ i l'estudi *Epidemiología de la Enfermedad Osea en la Enfermedad Renal Crónica Ambulatoria en España (ORSERCE)*¹¹³. Tanmateix, en aquest estudi s'obtenen valors d'assoliment inferiors als de Chonchol et al¹⁰⁵ en els estadis de MRC 3 i 4, tot i obtenir valors de disminució de PTH similar. Aquestes diferències es poden explicar pel valor de PTH inicial, ja que Kim et al¹²⁵ va observar que un dels factors que afecten de manera significativa per l'assoliment de les recomanacions de PTH, és el valor de PTH basal baix¹²⁵. Mentre en l'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵, el valor mitjà de PTH inicial dels pacients amb MRC 3 i MRC 4 va ser de 200 pg/ml i 300 pg/ml¹⁰⁵, en aquest estudi els valors van ser de 344 pg/ml i 419 pg/ml respectivament.

A part d'aquestes troballes, en aquest estudi, s'han obtingut diferents resultats que avalarien l'ús del cinacalcet en pacients sense diàlisi.

En primer lloc, amb els resultats d'aquest estudi, s'observa que el cinacalcet té un comportament anàleg en molts aspectes quan es compara amb els estudis de pacients en diàlisi. En hemodiàlisi, el tractament amb cinacalcet va permetre que un 63-73%^{79,82,83,86} dels

pacients aconseguissin una reducció del valor de PTH del 30% o superior amb una reducció mitjana del valor de la PTH del 30% al 62%^{79,81-84,86,87,89-93}, rangs que inclourien els obtinguts en el present estudi que avalua pacients no en diàlisi, tot i que els pacients en hemodiàlisi presentaven valors de PTH més elevats^{79,81-86,89,90} i la gran majoria van necessitar dosis de cinacalcet més grans (42-70 mg/dia)^{81-83,86,89,90,92,96}.

En segon lloc, en aquest estudi no s'han observat diferències estadísticament significatives entre els estadis 3 i 4 de MRC, obtenint que el 64% dels pacients van reduir els valors de PTH en un 30% o superior, amb una disminució del valor mitjà de la PTH de -34,6%, de manera similar a l'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵. Els pacients en estadi 5 van obtenir resultats superiors però aquesta tendència no va resultar estadísticament significativa. Per tant, s'obtidria una resposta similar per a tots els estadis renals. Aquests resultats, conjuntament amb els resultats obtinguts amb l'estratificació dels pacients en funció de la PTH basal, podrien suggerir que el cinacalcet tindria més efectivitat en els pacients amb valors inicials elevats de PTH, independentment de l'estadi de MRC on es trobessin.

Per tot això, es podria dir que el cinacalcet presenta una efectivitat similar a l'observada en els pacients en hemodiàlisi i es podria utilitzar en pacients sense diàlisi. El perfil de seguretat, però, és lleugerament diferent. Mentre la hipocalcèmia es produeix en pacients en diàlisi^{79,81-84,86,89-93} o sense^{105,107-111}, la hiperfosfatèmia només s'ha observat en pacients sense diàlisi¹⁰⁵, ja que, en hemodiàlisi, els valors de fòsfor es mantenen^{87,93} o disminueixen^{79,81-84,86,89-92}. L'absència o presència de funció renal residual semblaria ser l'explicació més plausible per aquesta diferència de comportament^{107,123}.

La hipocalcèmia associada al tractament amb cinacalcet ha sigut àmpliament descrita tant en pacients en diàlisi^{79,81-84,86,89-93} com sense diàlisi^{105,107-111}. La hipòtesi més estesa relaciona aquesta disminució dels valors de calci amb la reducció dels valors de PTH produïda pel cinacalcet. Aquesta reducció, d'una banda, disminuiria el remodelat ossi, disminuint la cessió de calci al fluid extracel·lular¹³⁶. Alhora, a nivell renal, la disminució de la PTH es traduiria en una disminució de la reabsorció de calci i, per tant, un increment en la seva excreció^{107,123}, fet observat en Chonchol et al¹⁰⁵ i Montenegro et al¹⁰⁷. A més, cal recordar que el cinacalcet també és capaç d'activar el CaSR de la tiroide, estimulando la secreció de la calcitonina⁷⁶, hormona hipocalcemiant⁵⁴. La hipocalcèmia és un dels punts controvertits en l'ús del cinacalcet en

pacients no dialitzats. En l'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵ es va produir hipocalcèmia en un 62% dels pacients, malgrat que en la gran majoria va ser asimptomàtica¹⁰⁵. Com a conseqüència, les autoritats sanitàries van denegar la indicació del cinacalcet en pacients sense diàlisi⁷⁶. En alguns estudis, s'ha trobat una associació en U entre el calci i la mortalitat¹³⁷, és a dir, que no només la hipercalcèmia sinó també la hipocalcèmia s'associaria amb esdeveniments adversos cardiovasculars. En aquest estudi, es va produir un 20% d'episodis d'hipocalcèmia, però només en la meitat dels casos va ser motiu de suspensió del tractament. En altres estudis a la pràctica clínica es va descriure una elevada variabilitat d'episodis d'hipocalcèmia, entre un 8% a un 70% dels pacients¹⁰⁷⁻¹¹¹.

En aquest estudi també s'ha observat un increment de fosfat, ja constatat per l'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵ i també per altres estudis observacionals^{107,109-111}. Aquest increment en els valors de fosfat en pacients en estadi MRC 3 i 4 s'ha atribuït a la presència de certa funció renal residual. Davant la disminució dels valors de PTH produït pel cinacalcet, hi ha una disminució de la cèl·lula de fosfat de l'os al fluid extracel·lular^{107,123} a la vegada que, a nivell renal, es produeix un increment en la reabsorció tubular de fosfat^{107,123} i, per tant, un increment en els valors sèrics de fosfat. A més, la pròpia MRC empitjora l'excreció de fosfat⁵². En aquest estudi, el tractament amb cinacalcet va incrementar el nombre de pacients amb hiperfosfatèmia en un 24%. Aquest valor va ser més similar a l'observat a l'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵. En la pràctica clínica, aquest estudi és el primer que avalua el percentatge d'hiperfosfatèmia. En l'estudi de Chonchol et al¹⁰⁵, però, s'observa un major ús de quelants de fosfat que en aquest estudi, 58% vs 34%, mentre que s'observa un menor ús de vitamina D que en el present estudi, 46% vs 76%. A més, un 15% de la població inicial d'aquest estudi ja presentava hiperfosfatèmia. Amb totes aquestes dades, es pot dir que el tractament amb cinacalcet incrementa els nivells de fosfat i produeix hiperfosfatèmia. Tanmateix, no es pot descartar que, en el cas de ser possible, amb un ús més elevat de quelants de fosfat i un ús més baix de vitamina D i anàlegs, s'haguessin obtingut percentatges més reduïts d'hiperfosfatèmia. També una baixa adherència o una incorrecta administració dels quelants de fosfat podrien explicar en part els resultats.

El control del fosfat és un dels pilars del tractament de l'HPTS^{3,23,25,72} ja que està implicat en el procés de calcificació vascular^{61,62}. Tanmateix, el calci i la PTH també es consideren elements importants en el desenvolupament de les calcificacions vasculares. Diferents estudis han

intentant obtenir associacions de risc amb resultats contradictoris. Per exemple, l'estudi *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*⁷⁰, va trobar que valors de PTH > 600 pg/ml, Ca > 10 mg/dl i P > 7 mg/dl s'han associat amb un increment del risc de mortalitat per qualsevol causa⁷⁰. Fernandez-Martin et al¹³⁷ també va trobar una associació en forma d'U entre la PTH, el fòsfor i el calci sèrics amb la mortalitat¹³⁷. Tanmateix, en pacients en diàlisi, s'ha trobat una associació més forta en quan a mortalitat, en valors alts de fòsfor i calci respecte valors normals de calci i fòsfor, sense influència de la PTH³. D'altra banda, Palmer et al⁶⁸ només va trobar associació entre la hiperfosfatèmia i l'increment del risc de mortalitat cardiovascular, tant en pacients en diàlisi com sense diàlisi. De fet, el risc de mortalitat per qualsevol causa incrementava un 18% amb cada increment d' 1mg/dl en els nivells de fòsfor (RR 1,29; IC95% 1,12-1,48) en pacients sense diàlisi, amb una relació més consistent quan els nivells de fòsfor eren >5,5mg/dl⁶⁸.

Tot i això, el límit alt de fòsfor és objecte de debat. Mentre la guia NKF/K-DOQI²⁵ recomana mantenir els nivells de fòsfor entre 2,7 mg/dl a 4,6 mg/dl en els estadis 3 i 4 i entre els valors 3,5 mg/dl a 5,5 mg/dl en pacients amb estadi 5²⁵, la guia KDIGO³ proposa l'ús dels valors normals utilitzats pels laboratoris locals en tots els estadis, amb un nivell d'evidència 2C³. D'altra banda, la SEN²³ recull aquesta recomanació en la seva guia, proposant uns valors de fòsfor de 2,5 mg/dl a 4,5 mg/dl per a tots els estadis, permetent valors de 5 mg/dl només en pacients en diàlisi²³. La *Japanese Society of Dialysis and Transplant (JSDT)*⁶⁵, però, proposen un límit alt de fòsfor de 6 mg/dl en la seva guia de pràctica clínica⁶⁵.

Alguns autors creuen que el cinacalcet no s'hauria d'utilitzar en pacients no dialitzats i prefereixen altres alternatives¹³⁸. Tanmateix, la teràpia estàndard amb vitamina D i anàlegs i quelants de fòsfor no està exempta de risc. D'una banda, la vitamina D i anàlegs estimulen l'absorció intestinal de calci i fòsfor, incrementant el risc d'hipercalcèmia i d'hiperfosfatèmia^{38,49} i, com a conseqüència, la calcificació vascular^{61,62}. D'altra banda, les sals de calci que actuen com a quelants de fòsfor poden incrementar els nivells de calci i producte calci-fòsfor^{5,6}. Finalment, el paricalcitol ha mostrat una eficàcia similar amb un perfil d'efectes adversos lleugerament millor que el cinacalcet¹³⁹ però no hi ha estudis d'efectivitat que comparin aquestes dues alternatives en pacients no dialitzats.

En aquest estudi, es va observar un 27% de discontinuació del cinacalcet, sobretot per reaccions adverses d'hipocalcèmia i d'intolerància. Aquests resultats són lleugerament superiors a d'altres estudis amb pacients en diàlisi o sense diàlisi, desconeixent els motius d'aquestes diferències. Tanmateix, el perfil d'efectes adversos va ser similar als descrits prèviament^{79,81-85,87,89,90,94,96,100-102,105,106}.

5.3.Efectivitat i seguretat a llarg termini

La MRC i l'HPTS són situacions patològiques de lenta evolució i que es mantenen o empitjoren a llarg termini^{3,134}, per la qual cosa poden requerir períodes perllongats de tractament. En aquest estudi s'observa com, sota tractament amb cinacalcet, un 50% dels pacients aconseguixen una disminució mínima del 30% als 12 mesos, incrementant-se fins els 62,5% als 36 mesos. D'altra banda, el valor mitjà de disminució del valor de la PTH és del 39%, valor que s'incrementa fins al 50% als 36 mesos. D'aquests resultats es pot deduir que l'efectivitat del cinacalcet es manté a llarg termini, almenys fins els 36 mesos.

A més, aquest manteniment de l'efectivitat s'obté sense necessitat d'incrementar en gran mesura la dosi de cinacalcet. Durant l'estudi, la dosi de cinacalcet es va incrementar en un 30% respecte la dosi utilitzada als 12 mesos. Tanmateix, el valor absolut es va situar al voltant dels 29 mg/dia, pròxima als 30 mg/dia recomanats com a dosificació en pacients en hemodiàlisi⁷⁶. Els resultats d'aquest estudi són semblants als obtinguts als de Sprague et al¹⁰⁰, que també va trobar que el cinacalcet mantenia l'eficàcia almenys fins els 3,5 anys sense increments importants en la dosi del medicament¹⁰⁰. En pacients no dialitzats, només Forslund et al¹¹⁰ va estudiar l'efecte del cinacalcet durant 24 mesos en 8 pacients, mostrant també un manteniment de la resposta en aquest període¹¹⁰.

Els resultats obtinguts en el present estudi, però, podrien estar influenciats per la pèrdua de pacients respecte a l'estudi a 12 mesos. En aquest estudi, i respecte al realitzat durant els primers 12 mesos, la població és lleugerament més jove, amb una PTH basal inicial lleugerament més baixa, amb un percentatge de diabetis mellitus semblant i la presència de més homes. Com s'ha comentat anteriorment, es fa difícil treure conclusions de l'impacte d'aquestes característiques basals, però en algun estudi, els homes joves constitueixen un grup de no responedors al cinacalcet¹²⁵. D'altra banda, les principals causes de pèrdua de pacients són la pèrdua d'informació clínica dels pacients i l'entrada en TRS, amb una majoria de pacients en tractament amb cinacalcet en el seu últim registre disponible. A part, la

hiperfosfatèmia és un dels possibles motius que precipiten l'entrada en diàlisi¹⁹, però no és el motiu principal ni més habitual que condueix a l'inici de TRS en la pràctica clínica¹²⁴. Per tant, es podria concloure que no hi ha un important biaix de selecció en aquest estudi a 36 mesos.

Igualment, no s'observa diferències estadísticament significatives entre els resultats dels pacients que es troben en els diferents estadis renals. Aquest resultat pot ser degut al nombre reduït de pacients, però estaria en concordança amb els resultats obtinguts als 12 mesos.

Una tendència similar s'observa en els resultats de seguretat. En aquest estudi s'observa que hi ha una disminució dels valors de calci sèrics però aquests, al igual que els episodis d'hipocalcèmia, es mantenen estables al llarg del temps a partir dels 12 mesos. Aquests resultats podrien sorprendre, però s'ha de tenir en compte que es produeix un increment de l'ús de la vitamina D i anàlegs fins a un 88% als 36 mesos. Tot i això, l'increment més brusc es produeix en els primers 3 mesos de tractament amb cinacalcet, mentre que només s'incrementa un 20% dels 12 als 36 mesos. Aquesta vitamina D i anàlegs podrien haver estimulat l'absorció de calci a nivell intestinal, i prevenir així l'aparició d'un nombre més gran d'episodis d'hipocalcèmia.

En canvi, el valor mitjà de fòsfat sèric no presenta la mateixa tendència que el percentatge de pacients que experimenten episodis d'hiperfosfatèmia. Així, mentre el primer valor es manté estable a partir dels 12 mesos, el segon experimenta un increment moderat. Aquest resultat sorprèn, ja que, seguint la tendència obtinguda en l'estudi a 12 mesos, s'esperava un increment dels valors mitjans de fòsfat sèric. Els resultats obtinguts, i com que el valor de fòsfat sèric és una mitjana de dades, fan pensar que hi ha dos tipus d'evolució del fòsfat a llarg termini, mentre uns d'ells experimenten increments de fòsfat, la resta mantenen o disminueixen els seus valors sèrics de fòsfat.

L'increment dels valors de fòsfat podria venir afavorit per l'ús de vitamina D i anàlegs, que poden incrementar l'absorció de fòsfat a nivell intestinal^{31,38}. D'altra banda, la disminució dels valors de fòsfat en una part dels pacients podria estar relacionada amb la millora del control dels valors de la PTH. En el seu estudi, Rodriguez et al¹⁴⁰ va mostrar que hi ha una forta associació positiva entre els valors de la PTH i de fòsfat sèric¹⁴⁰. Aquesta associació estaria reforçada pels resultats clínics observats per Frazão et al¹⁴¹ on es mostrava que, en pacients en diàlisi, s'obtenia un millor control dels valors de fòsfat quan els nivells de PTH disminuïen de manera efectiva, independentment de si el pacient rebia cinacalcet o tractament convencional

amb vitamina D i anàlegs i/o quelants de fosfat¹⁴¹. Tot i tenir en compte que el cinacalcet en pacients en diàlisi té un comportament diferent respecte el fosfat, en global, aquestes troballes, poden fer pensar que un millor control de la PTH a llarg termini podria millorar també el control dels valors de fosfat sèric a llarg termini en pacients prediàlisi. Finalment, els pacients que tenen aquesta reducció en els valors de fosfat podrien estar presentant un empitjorament de la funció renal ja que, perquè hi hagi reabsorció de fosfat hi ha d'haver certa funció renal residual^{107,123}. Tanmateix, els valors de la funció renal es van mantenir estables durant els 36 mesos de l'estudi i, per tant, no sembla que aquesta pugui ser la causa.

En aquest estudi, el cinacalcet va presentar una bona tolerància durant els 36 mesos de tractament. Comparat amb l'estudi a 12 mesos, en aquest estudi s'observa una taxa de reaccions adverses menors. Aquests resultats podrien indicar que les reaccions adverses del cinacalcet es concentren durant el primer any de tractament, encara que caldria estudis amb un tamany mostral més gran per confirmar-ho.

5.4. Aportacions i incerteses

Amb aquests estudis, s'ha mostrat un comportament del cinacalcet en pacients prediàlisi molt semblant en l'observat en pacients en diàlisi, per la qual cosa s'avaluaria el seu ús en aquest grup de pacients. A més, s'aporta altra informació novedosa en el pacient no dialitzat, tant a nivell d'efectivitat com de seguretat. Així, s'ha avaluat la influència de la PTH basal sobre la resposta del cinacalcet o la determinació del percentatge d'hiperfosfatèmia a la pràctica clínica. També s'ha avaluat l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet a llarg termini, doblant la població de l'únic estudi que ho avaluava i allargant el període de seguiment.

Tanmateix, aquests estudis obren nous interrogants. Per exemple, si l'ús primerenc en el pacient prediàlisi ofereix una millora sobre el control dels paràmetres bioquímics, PTH, calci i fosfat quan aquest pacient està en diàlisi o en trasplantament renal versus aquells pacients que inicien el cinacalcet en aquestes situacions clíniques. Tampoc es coneix res sobre l'impacte d'aquest ús primerenc sobre la millora de les fractures òssies, la morbi-mortalitat cardiovascular o la mortalitat global en el període prediàlisi ni sobre el seu cost-efectivitat en aquest grup de pacients.

També seria interessant determinar quin valor de PTH inicial estaria associat a una reducció mínima de PTH del 30% a tres mesos o a un any de tractament, per tal de disposar d'un valor

orientatiu per iniciar el tractament i sí aquest valor estaria relacionat amb una millora posterior de les variables clíniques. Igualment, seria interessant conèixer quines són les implicacions dels increments en els valors sèrics de fòsfat en termes de morbi-mortalitat cardiovascular.

5.5.Limitacions de l'estudi

Aquest treball presenta les limitacions pròpies d'un estudi observacional retrospectiu. Com a conseqüència, es pot haver introduït algun biaix de selecció o informació. Tanmateix, permet determinar l'efectivitat a la pràctica clínica. La validesa externa de l'estudi també pot ser discutida. Ara bé, els resultats quedarien reforçats ja que es van obtenir tendències similars en l'assaig clínic multicèntric de Chonchol et al¹⁰⁵. També cal tenir en compte que en aquest estudi només es van avaluar paràmetres bioquímics subrogats i no variables clíniques.

La mida mostral màxima ha sigut només de 41 pacients, tot i que és l'estudi observacional fins a l'actualitat que inclou un nombre més alt de pacients. A més, la població ha sigut recollida de dos hospitals universitaris referents en nefrologia, garantint trobar la màxima població disponible.

Cal tenir en compte que el cinacalcet va ser aprovat al 2004 i el grup de pacients avaluats no pertanyen a la indicació aprovada actualment per les Agències Reguladores, disminuint l'evidència disponible i explicant l'ús seleccionat i reduït del medicament.

El disseny retrospectiu de l'estudi ha impedit avaluar el calci i el fòsfat urinaris per tenir insuficients valors en les analítiques dels pacients. A més, els valors de creatinina 24 h i proteïnúria (total i en mg/dl) tampoc es van poder considerar, ja que en molts dels casos la recollida d'orina no era de 24 h.

Finalment, la TFG ha sigut calculada per dues fórmules diferents, la CG i la MDRD-IMS 4, en funció de l'utilitzada en els centres on s'ha desenvolupat l'estudi. A més, durant el seguiment, en un dels centres es va produir un canvi en l'estimació de la TFG, passant de ser calculada amb la fórmula de CG a la de MDRD-IMS 4. També la PTH es va determinar per dos analitzadors diferents. Aquestes diferències podrien generar certes diferències en el valor de les variables però, cal considerar que les significacions obtingudes no estan pròximes a $p=0,5$ i,

per tant, les tendències resultants en aquest estudi no es veurien afectades per les possibles diferències ocasionades per aquests factors.

6.CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. El cinacalcet, en les condicions avaluades, és efectiu en la disminució de nivells de PTH en pacients amb MRC i HPTS sense TRS.
2. El cinacalcet, en les condicions avaluades, és més efectiu en pacients amb PTH basals més elevades en els pacients amb MRC i HPTS que encara no han iniciat diàlisi.
3. El cinacalcet, en les condicions avaluades, aconsegueix que els pacients amb MRC i HPTS en prediàlisi presentin una resposta adequada segons la NICE ja en els primers tres mesos de tractament.
4. L'efectivitat del cinacalcet, en les condicions avaluades, està en funció del valor inicial de PTH, sent més efectiu amb valors més elevats de PTH inicial, independentment si el pacient amb MRC i HPTS sense TRS es troba en l'estadi 3,4 o 5 de MRC.
5. El cinacalcet, en pacients amb MRC i HPTS sense TRS presenta resultats d'efectivitat sensiblement similars als resultats d'eficàcia i efectivitat obtinguts en els pacients amb MRC i HPTS en TRS, segons les dades descrites a la literatura.
6. El cinacalcet, en pacients amb MRC i HPTS sense TRS, dona lloc a un increment dels valors de fosfat i dels episodis d'hiperfosfatèmia, la qual cosa no succeeix amb els pacients amb MRC i HPTS en TRS.
7. El cinacalcet, en les condicions avaluades, produeix hipocalcèmia en un 32%-75% dels malalts amb MRC i HPTS en prediàlisi.
8. El cinacalcet, en les condicions avaluades, produeix hiperfosfatèmia en un 23%-55% dels pacients amb MRC i HPTS no dialitzats.
9. El tractament concomitant amb vitamina D i/o quelants de fosfat pot ajudar al maneig de les alteracions electrolítiques produïdes pel cinacalcet en pacients amb MRC i HPTS sense TRS, almenys en el control de la hipocalcèmia.
10. L'efectivitat del cinacalcet, en les condicions avaluades, es manté com a mínim fins als 36 mesos en pacients amb MRC i HPTS que encara no han iniciat diàlisi.

11. A llarg termini, els valors de calci sèric es mantenen en els pacients amb MRC i HPTS en situació de prediàlisi que es troben en tractament amb cinacalcet. Igualment, el percentatge de pacients que experimenten hipocalcèmia també es manté al llarg dels 36 mesos avaluats.

12. A llarg termini, els valors de fosfat sèric es mantenen en els pacients amb MRC i HPTS en situació de prediàlisi que es troben en tractament amb cinacalcet. En canvi, el percentatge de pacients que experimenten hiperfosfatèmia incrementa al llarg dels 36 mesos avaluats.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Subdirección general de calidad y cohesión. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Consejerías de sanidad de las CCAA. Documento marco sobre enfermedad renal crónica (ERC) dentro de la estrategia de abordaje a la cronicidad en el SNS. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. [consultat el 6 de juny de 2016] Disponible a:
http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Enfermedad_Renal_Cronica_2015.pdf
2. Lewis R. The pathophysiology underlying chronic kidney disease. *Prim Care Cardiovasc J* 2009;2(1):11.
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76(Suppl 113):S1–130.
4. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):78–86.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
6. U.S. Renal Data System, *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
7. Hudson. Chronic kidney disease. En: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach* [Internet]. 9ena edició. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.; 2014 [consultat el 24 de gener de 2016]. Disponible a: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=689>
8. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, Gràcia S, Hernánd-Moreno J, Listerri-Caro JL, Mazón P, Montañés R, Morales-Olivas F, de Pablos-Velasco P, de Santiago A, Sánchez-Celaya H, Suárez C, Tranche S. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014 Mar;34(2):243–62.
9. Tortora GJ, Reynolds Grabowsky S, Sánchez Monsiváis RI. *Principios de anatomía y fisiología*. 9ena edició. Oxford University Press, México 2002.
10. Kidney Disease Improving Global Outcomes Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;Suppl 3(1):1–150.
11. Obrador G. Insuficiencia renal crónica. En: Farreras Valentí P, Rozman C, Cardellach F, editors. *Medicina interna*. 15 edició. Elsevier. Madrid 2004: 881–9.
12. Alcázar Arroyo R. Alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2008;28(Suppl 3):87–93.

13. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, Orte LM. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26(6):658–65.
14. Peña Porta JM. Utilidad y relevancia clínica de la determinación del filtrado glomerular calculado. *Rev Clínica Esp* 2007;207(5):249–52.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41.
16. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53(4):766–72.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greena T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12.
18. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884–930.
19. National Kidney Foundation. KDOQI Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2006;48(Suppl 1):S2-90.
20. Cases A, Maduell F, Grinyó J. Tratamiento sustitutivo de la función renal. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editors. *Medicina interna*. Elsevier. Madrid 2004: 889–93.
21. European Renal Association. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 7):1–109.
22. Pérez-García R, García Maset R, Gonzalez Parra E, Solozábal Campos C, Ramírez Chamond R, Martín-Rabadán P, Sobrino P, Gallego O, Dominguez J, de la Cueva E, Ferllen R. Guía de gestión de calidad del líquido de diálisis (LD) (segunda edición, 2015). *Nefrología* 2016;36(3):e1–52.
23. Torregosa JV, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, de Francisco A, Martínez I, Rodríguez M, Arenas L, González E, Caravaca F, Martín-Majo A, Fernández E, Torres A. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología* 2011;31(Suppl 1):3–32.
24. Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA, Caria S, Meola M, Bolasco P. Phosphate control in dialysis. *Int J Nephrol Renov Dis* 2013;6:193–205.
25. Kidney Disease Outcome Quality Initiative Group. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kid Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S7–201.
26. Cockwell P. Chronic kidney disease-Mineral bone disease (MBD) [Internet]. Manchester: *Renal Med* [actualitzat juliol 2015; consultat 28 de juliol de 2016]. Disponible a:

<http://www.renalmed.co.uk/database/chronic-kidney-disease---mineral-bone-disorder-ckd-mbd#>

27. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945–53.
28. Cozzolino M, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, Larsson TE, Masy ZA, Mazzaferro S. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(10):1815–20.
29. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(Suppl 1):S23-30.
30. Barton A. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. En: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach* [Internet]. 9ena edició. McGraw-Hill Education LLC. New York 2014 [consultat el 31 de juliol de 2016]. Disponible a: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=689>
31. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1257–72.
32. Tejwani V, Qian Q. Calcium Regulation and Bone Mineral Metabolism in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2013;5(6):1913–36.
33. Favus MJ, Goltzman D. Regulation of calcium and magnesium. En: Rosen, Clifford J., editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 8ena edició. Wiley-Blackwell. Ames, Iowa, 2013.
34. Ojeda S. Metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio. En: Arboleya L, Pérez L, editors. *Manual De Enfermedades Oseas*. 2ona edició. Editorial Medica Panamericana SA. Madrid, 2010.
35. Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *BoneKey Rep* 2014,3,497. doi: 10.1038/bonekey.2013.231
36. Ruppe M, Jan der Beur S. Disorders of phosphate homeostasis. En: Rosen CJ, American Society for Bone and Mineral Research, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 8ena edició. Wiley-Blackwell. Ames, Iowa, 2013.
37. González-Parra E, Gracia-Iguacel C, Egido J, Ortiz A. Phosphorus and Nutrition in Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol* 2012;2012:1–5. 30. doi: 10.1155/2012/597605
38. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med* 2009;22(5):574–81.
39. Cantor TL, Gao P: Scantibodies Laboratoy Inc. Methods, kits, and antibodies for detecting parathyroid hormone. Patente de E.E.U.U US8329409 B2. 20 d'agost de 2007

40. Ponce A. Metabolismo óseo (I). Parathormona. Proteína relacionada con la parathormona. Calcitonina. En: Arboleya L, Pérez L, editors. Manual De Enfermedades Oseas. 2 ona edició. Medica Panamericana SA. Madrid, 2010.
41. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. En: De Groot L, Beck-Peccoz P, Chrousos G, editors. Endotext [Internet]. South Darmouth 2015. [actualitzat el 29 d'octubre de 2015; consultat el 16 de juliol de 2016] Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975/?report=classic>
42. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(1):78–113.
43. Ureña PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82(1):19–25.
44. Drüeke TB, Ritz E. Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):234–41.
45. Filopanti M, Corbetta S, Barbieri AM, Spada A. Pharmacology of the calcium sensing receptor. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10(3):162–5.
46. Cozzolino M, Tomlinson J, Walsh L, Bellasi A. Emerging drugs for secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20(2):197–208.
47. Guo Y-C, Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *Int J Oral Sci* 2015;7(1):8–13.
48. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(4):913–21.
49. Navarro-Moreno M, Alía-Ramos P. Metabolismo óseo. Vitamina D y PTH. *Endocrinol Nutr* 2006;53(3):199–208.
50. Aguado P. Vitamina D. In: Arboleya L, Pérez L, editors. Manual De Enfermedades Oseas. 2ona edició. Editorial Medica Panamericana SA. Madrid, 2010.
51. Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *Dis Markers.* 2015;2015:868961. doi: 10.1155/2015/868961
52. Diniz H, Frazão JM. The role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nefrologia* 2013;33(6):835–44.
53. Kocełak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Fibroblast growth factor 23--structure, function and role in kidney diseases. *Adv Clin Exp Med* 2012;21(3):391–401.
54. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* 2015;8(2):180–7.

55. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31–8.
56. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, Sarró F, Valdivielso JM, Fernández E. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):1171–6.
57. Chauhan V, Kelepouris E, Chauhan N, Vaid M. Current concepts and management strategies in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *South Med J* 2012;105(9):479–85.
58. Miller PD. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res* 2014;2:14044.
59. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clínica*. 2011;(Suppl 2):18–21.
60. Lorenzo V, Torregosa JV. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV y V (no en diálisis). *Nefrología* 2008;7(1 Suppl 3):63–78.
61. Stompór T. Coronary artery calcification in chronic kidney disease: An update. *World J Cardiol* 2014;6(4):115.
62. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011;109(6):697–711.
63. Lu K-C, Wu C-C, Yen J-F, Liu W-C. Vascular Calcification and Renal Bone Disorders. *Sci World J* 2014;2014:1–20.
64. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, Poster D, Wüthrich RP, Russmann S, Serra AL. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):352–9.
65. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigenatsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: JSDT Clinical Guideline on CKD-MBD. *Ther Apher Dial* 2013;17(3):247–88.
66. Jones C, McQuillan G, Kusek J, Eberhardt M, Herman W, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32(6):992–9.
67. Hsu C-Y, Chertow GM. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1419–25.
68. Palmer SC. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2011;305(11):1119.

69. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int* 2010;78:S10–21.
70. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519–30.
71. Sturgeon CM, Sprague SM, Metcalfe W. Variation in parathyroid hormone immunoassay results—a critical governance issue in the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov 1;26(11):3440–5.
72. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz C, DaSilva I, Díaz-Encarnacion MM, Mercado C, Mateu S, Farnández E, Ballarin J. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1363–73.
73. Rodríguez M, Rodríguez-Ortiz ME. Advances in pharmacotherapy for secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(11):1703–16.
74. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol* 2016;29(3):329–40.
75. Verheyen N, Pilz S, Eller K, Kienreich K, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, Ritz E, Tomaschitz A. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(6):793–806.
76. European Medicines Agency. Mimpara® [Cinacalcet hydrochloride] [Internet]. London: 1995-2016 [actualitzat el 29 de setembre de 2009; consultat el 7 de febrer de 2014]. Disponible a:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf
77. Padhi D, Harris R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of cinacalcet hydrochloride. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(5):303–11.
78. Hwang E, Choi BS, Oh K-H, Kwon YJ, Kim G-H. Management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Korean working group recommendations. *Kidney Res Clin Pract* 2015;34(1):4–12.
79. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516–25.
80. Arenas MD, de la Fuente V, Delgado P, Gil MT, Gutiérrez P, Ribero J, Rodríguez M, Almadén Y. Pharmacodynamics of cinacalcet over 48 hours in patients with controlled

- secondary hyperparathyroidism: useful data in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1718–25.
81. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, Ling X, Goodman WG, Torner S, Charytan C. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1718–25.
 82. Block GA, Zeig S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA, Bushinsky DA. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2311–8.
 83. Ureña-Torres P, Bridges I, Christiano C, Cournoyer SH, Cooper K, Farouk M, Kopyt NP, Rodriguez M, Zehnder D, Covic A. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(5):1241–54.
 84. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, Brink H, Maduell F, Graf H, Frazão JM, Jan Bos W, Torregosa V, Saha H, Reichel H, Wilkie M, Zani VJ, Molomans B, Carter D, Locatelli F. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36–45.
 85. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, Drüeke TB, Cunningham J, Sherrard DJ, McCary LC, Olson KA, Turner SA, Martin KJ. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*. 2005;67(2):760–71.
 86. Lindberg JS, Culeton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, Roger SD, Husserl FE, Klassen PS, Guo MD, Albizem MB, Coburn JW. 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(3):800–7.
 87. El-Shafey EM, Alshah AE, Al saran K, Sabry AA, Atia M. Cinacalcet hydrochloride therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15(6):547–55.
 88. Goodman WG, Frazão JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W, Coburn JW. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58(1):436–45.
 89. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N, Leavey S, Rix M, Os I, Saha H, Ryba M, Bencova V, Baños A, Zani V, Fouque D. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQITM recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice—the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2852–9.
 90. Bover J, Perez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL, Tornero F, Torregosa JV. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an

- observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118(2):c109-121.
91. Lee Y-T, Ng H-Y, Kuo C-C, Chen T-C, Wu C-S, Chiu TT-Y, Lee W-C, Lee C-T. Comparison between calcitriol and calcitriol plus low-dose cinacalcet for the treatment of moderate to severe secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Nutrients* 2013;5(4):1336–48.
 92. Hemetsberger M, Oberbauer R, Erb H, Pronai W. EARLIER: an observational study to evaluate the use of cinacalcet in incident hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in daily clinical practice. *Wien Med Wochenschr* 2015;165(19–20):410–8.
 93. Lucchi L, Carboni C, Stipo L, Malaguti V, Ferrari F, Graziani R, Arletti S, Graziosi C. Early Initiation of Cinacalcet for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients: A Three-Year Clinical Experience. *Artif Organs* 2011;35(12):1186–1193.
 94. Mercadal Orfila G, Blasco Mascaró I. Evaluación retrospectiva de la efectividad y seguridad de cinacalcet para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario dependiendo del valor basal de parathormona intacta. *Farm Hosp* 2012;36(1):11–5.
 95. Kilpatrick RD, Newsome BB, Zaun D, Liu J, Solid CA, Nieman K, St Peter WL. Evaluating real-world use of cinacalcet and biochemical response to therapy in US hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2013;37(4):389–98.
 96. Nishida H, Masakane I, Kudo K, Ito M, Tanida H, Koshika M, Nishida W, Tomita Y. Chronic hemodialysis patients without marked elevation of intact parathyroid hormone are also good candidates for early intervention with cinacalcet. *Ther Apher Dial* 2013;17(3):325–31.
 97. St. Peter WL, Yusuf AA, Do T, Lowe KA, Liu J, Nieman KM, Bradbury BD, Collins AJ. Parathyroid hormone change after cinacalcet initiation and one-year clinical outcome risk: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2015;16(1).
 98. Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, Fukagawa M, Onishi Y, Yamaguchi T, Ellis Ar, Fukuma S, Brookhart MA, Hasegawa T, Kurokawa F, Fukuhara S. PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep* 2016;13;6:19612.
 99. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, Goodman W, Cooper K. A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):1031–40.
 100. Sprague SM, Evenepoel P, Curzi MP, Gonzalez MT, Husserl FE, Kopyt N, Sterling LR, Mix C, Wong G. Simultaneous Control of PTH and CaxP Is Sustained over Three Years of Treatment with Cinacalcet HCl. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(9):1465–76.
 101. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J. The ADVANCE study: a randomized study to

- evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1327–39.
102. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2012;367(26):2482–94.
 103. Locatelli F, Piergiorgio M, Bellasi A, Cozzolino M, Di Luca M, Garibotto G, Gesualdo L, Malberti F, Massimetti C, Mazzafeno S, Mereu MC, Morrone LF, Panuccio V, Rapisandra F, Russo D . What can we learn from a statistically inconclusive trial? *G Ital Nefrol* 2013;30(5):1–9.
 104. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Dehmel B, Goodman WG, Druke TB. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1466–75.
 105. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco ALM, Jolly S, Kaplan M, Roger SD, Sarkar S, Albizem MB, Mix TCH, Kubo Y, Block GA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Cinacalcet HCl in Participants With CKD Not Receiving Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53(2):197–207.
 106. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, Klassen PS, McCary LC, Pichette V. Cinacalcet Hydrochloride Is an Effective Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Patients With CKD Not Receiving Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(1):58–67.
 107. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, García-Ledesma P, Hernando A, Martinez I, Muñoz RI, Romero MA. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. *Nephrology* 2012;17(1):26–31.
 108. Miguel J, Romero S, Madero R, Azorin S, Selgas R. ¿Controla el cinacalcet el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio V no dializados? Abstract presentat a: V Interantional Symposium Advances in Bone and Mineral Disorders in CKD; Oviedo, 2009.
 109. Ramos A, Albalade M, Martín C, Manrique M, Fernández B, Riani G, Egido J, Ortiz A. Inducción a la remisión clínica de hiperparatiroidismo secundario (HPTH 2o) con cinacalcet en enfermedad renal crónica (ERC) estadios 4 y 5 sin hemodialisis. Abstract presentat a: 39 Congreso Sociedad Española de Nefrología; Pamplona, 2009.
 110. Forslund T, Loistinen A, Mettinen M. Experience with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease stage III and IV. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1:801–8.
 111. Orellana JM, Esteban RJ, Castilla YA, Fernández-Castillo R, Nozal-Fernández G, Esteban MA, García-Valvedieso M, Bravo J. Use of cinacalcet for the management of hyperparathyroidism in patients with different degrees of renal failure. *Nefrología* 2016;36(2):121–5.

112. Payne R, Little A, Williams R, Milner J. Interpretation of Serum Calcium in Patients with Abnormal Serum Proteins. *Br Med J* 1973;4(5893):643–6.
113. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F, Hervás J, Piñera C, Escudero V, Molinero LM. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. *Nefrologia* 2013;33(1):46–60.
114. European Medicines Agency. Zemplar® [Paricalcitol] [Internet]. London: 1995-2017. [actualitzat el 1 d'agost de 2015; consultat el 7 d'abril de 2017] Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/64974/FichaTecnica_64974.html
115. European Medicines Agency. Etalpa®[Alfacalcidol] [Internet]. London: 1995-2017. [actualitzat el 13 de maig de 2015; consultat el 7 d'abril de 2017] Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/72177/FichaTecnica_72177.html#9-fecha-de-la-primera-autorizaci-n-renovaci-n-de-la-autorizaci-n
116. Dusilová-Sulková S, Šafránek R, Vávrová J, Horáček J, Pavlíková L, Palička V. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2015 Jan;47(1):169–76.
117. European Medicines Agency. Fosrenol® [Lantano Carbonato] [Internet]. London: 1995-2017. [actualitzat el 19 de març de 2014; consultat el 7 d'abril de 2017] Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/68434/FichaTecnica_68434.html
118. European Medicines Agency. Renagel® [Sevelamero Hidrocloruro] [Internet]. London: 1995-2017. [actualitzat el 28 de gener de 2015; consultat el 7 d'abril de 2017] Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000254/WC500052257.pdf
119. European Medicines Agency. Renvela® [Sevelamero Carbonato] [Internet]. London: 1995-2017. [actualitzat el 21 de març de 2014; consultat el 7 d'abril de 2017] Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000993/WC500052610.pdf
120. Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos W-J, Covic A, Ferreira A, Floege J, Goldsmith D, Górriz JL, Ketteler M, Kramar R, Locatelli F, London G, Martin P-Y, Memmos D, Nagy J, Naves-Díaz M, Pavlovic D, Rodríguez-García M, Rutkowski B, Teplan V, Tielemans C, Verbeelen D, Wüthrich RP, Martínez-Cambolor P, Cabezas-Rodríguez I, Sánchez-Alvarez JE, Cannata-Andía JB. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2013;28(7):1922–35.
121. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Górriz JL, Floege J, Ketteler M, Ferreira A, Covic A, Rutkowski B, Memmos D, Bos W-J, Teplan, V, Nagy J, Tielemans C, Verbeelen D, Goldsmith D, Kramar R, Martin P-Y, Wüthrich RP, Pawlowic D, Benedik M, Sánchez JE, Martínez-Cambolor P, Naves-Díaz M, Carrero JJ, Zoccali C. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013;84(5):998–1008.

122. Chonchol, M. Cinacalcet HCl reduces parathyroid hormone (PTH) in patients with stage 3 and 4 kidney disease. Abstract presentat a: National Kidney Foundation Spring Clinical Meeting Chicago, 2004
123. Chonchol M, Wuthrich RP. Potential Future Uses of Calcimimetics in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J* 2008;1(suppl 1):i36–41.
124. Lu Y-A, Lee S-Y, Lin H-Y, Liu Y-C, Kao H-K, Chen Y-C, Tian Y-C, Hung C-C, Yang C-W, Hsu H-H. Serum phosphate as an additional marker for initiating hemodialysis in patients with advanced chronic kidney disease. *Biomed J.* 2015;38(6):531–7.
125. Kim J-K, Kwon YJ, Kim SW, Kim Y-H, Park CW, Choi KB. Rapid decrease of intact parathyroid hormone could be a predictor of better response to cinacalcet in hemodialysis patients. *Yonsei Med J* 2013;54(2):453–63.
126. Segura Torres P, Borrego Utiel FJ, Sánchez Perales MC, García Cortés MJ, Biechy Baldán MM, Pérez Bañasco V. Eficacia del cinacalcet en el hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis: análisis de los factores que influyen en su respuesta. *Diálisis Traspl* 2010;31(2):37–41.
127. Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Ebina T, Kumasaka R, Nakamura N, Okumura K. Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23(1):315–20.
128. Segura Torres P, Borrego Utiel FJ, Sánchez Perales MC, García Cortés MJ, Biechy Baldán MM, Pérez Bañasco V. Eficacia del cinacalcet en el hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis: análisis de los factores que influyen en su respuesta. *Nefrología* 2010;30(4):443–51.
129. Newsome BB, Kilpatrick RD, Liu J, Zaun D, Solid CA, Nieman K, St Peter W. Racial Differences in Clinical Use of Cinacalcet in a Large Population of Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2013;38(2):104–14.
130. Chemello C. Atención farmacéutica al paciente con insuficiencia renal crónica: seguimiento farmacoterapéutico y farmacogenética. Universidad de Granada, 2011.
131. Frazão JM, Messa P, Mellotte GJ, Geiger H, Hagen EC, Quarles LD, Kerr PG, Baños A, Dehmel B, Urena P. Cinacalcet reduces plasma intact parathyroid hormone, serum phosphate and calcium levels in patients with secondary hyperparathyroidism irrespective of its severity. *Clin Nephrol* 2011;76(3):233-43.
132. Yamamoto M, Ogata H, Mizobuchi M, Yoshida N, Kumata-Maeta C, Koiwa F, Shishido K, Kinugasa E. Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2012;16(2):292–9.
133. Wilkie M, Pontoriero G, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, Brink H, Maduell F, Graf H, Frazão JM, Jan Bos W, Torregosa V, Saha H, Reichel H, Zani VJ, Carter D, Messa P. Impact of Vitamin D Dose on Biochemical Parameters in Patients

- with Secondary Hyperparathyroidism Receiving Cinacalcet. *Nephron Clin Pract* 2009;112(1):c41–50.
134. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
 135. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy [Internet]. London: NICE technology appraisal guidance 117, 2007 [actualitzat 24 de gener de 2017; consultat 15 de març de 2014]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta117?unlid=33419273620165305509>
 136. Verheyen N, Pilz S, Eller K, Kienreich K, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, Ritz E, Tomaschitz A. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(6):793–806.
 137. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1542–51.
 138. Coyne DW. Cinacalcet should not be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(7):364–5.
 139. Hervás Sánchez JG, Prados Garrido MD, Polo Moyano A, Cerezo Morales S. Effectiveness of treatment with oral paricalcitol in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31(6):697–706.
 140. Rodriguez M, Salmeron MD, Martin-Malo A, Barbieri C, Mari F, Molina RI, Costa P, Aljama P, de Borst MH. A new data analysis system to quantify associations between biochemical parameters of chronic kidney disease-mineral bone disease. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146801. doi:10.1371/journal.pone.0146801
 141. Frazão JM, Braun J, Messa P, Dehmel B, Mattin C, Wilkie M. Is serum phosphorus control related to parathyroid hormone control in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism? *BMC Nephrol* 2012;13(1).

ANNEX

ANNEX 1: RESUM DELS ESTUDIS AMB CINACALCET EN PACIENTS NO DIALITZATS

	Disseny / caract basals	Efectivitat	Seguretat	Tractament
<i>Chonchol et al</i>¹⁰⁵	<p>-Duració : 32 set</p> <p>-Població : 404 pac</p> <p>MRC 3, MRC 4</p> <p>-Edat: 64,7 anys</p>	<p>-PTH in/fin: 261,8/NA pg/ml</p> <p>-Reducció PTH: -43,1% vs + 1,1%</p> <p>-% pac ↓ ≥ 30%: 74% vs 28%</p> <p>MRC 3: 80% vs 33%</p> <p>MRC 4: 71% vs 26%</p> <p>-% pac NKF/K-DOQI: 44% vs 4%</p> <p>MRC 3: 49% vs 7%</p> <p>MRC 4: 42% vs 3%</p>	<p>-Valors Ca in/fin: 9,8/8,9 mg/dl</p> <p>-Δ Ca: -8,9% vs +0,8%</p> <p>-HipoCa: 62% vs 1%</p> <p>-Valors P in/fin: 3,8/4,5 mg/dl</p> <p>-Δ P: +21,14% vs +6,8%</p> <p>-HiperP: 26 a 44% vs 9 a 20%</p>	<p>-Dosi fin cinacalcet</p> <p>30 mg/d; 60 mg/d:</p> <p>CKD 3: 38 i 30%</p> <p>CKD 4: 45 i 24%</p> <p>-Dosi fin vitamina D:</p> <p>964,8 vs 911,3 UI/d</p> <p>-% pac vitamina D:</p> <p>de 21 a 46% vs 21 a 25%</p> <p>-% pac quel P:</p> <p>de 19 a 58% vs 18 a 20%</p>
<i>Charyman et al</i>¹⁰⁶	<p>-Duració : 18 set</p> <p>-Població : 44 pac;</p> <p>≥25-50 ml/min,</p> <p>15-<25 ml/min</p>	<p>-PTH in/fin: 240/NA pg/ml</p> <p>-Reducció PTH: -32% vs +6%</p> <p>≥25-50 ml/min : -26,8% vs -0,7%</p> <p>15-<25 ml/min: -42,3% vs +6,4%</p> <p>-% pac ↓ ≥ 30%: 56% vs 19%</p> <p>≥25-50 ml/min: 29% vs 13%</p> <p>15-<25 ml/min: 65% vs 21%</p>	<p>-Valors Ca in/fin: 9,7/8,8 mg/dl</p> <p>-Δ Ca: -7% vs -0,1%</p> <p>-Valors P in/fin: 4,1/4,7 mg/dl</p> <p>-Δ P: +12,8% vs 2,5%</p>	<p>-Dosi fin cinacalcet:</p> <p>30 mg/d; 60 mg/d: 52%; 30%</p> <p>-% pac vitamina D:</p> <p>de 28% a 40%</p> <p>-% pac quel P/ supl Ca:</p> <p>de 43% a 60%</p>

II:

Montenegro et al¹⁰⁷	-Duració : 6 m -Població : 26 pac MRC 4 + MRC 5 -Edat: 58,8 anys	-PTH in/fin: 506,4/163,3 pg/ml -Reducció PTH: -67,9% -% pac NKF/K-DOQI: 92,3%	-Valors Ca in/fin: 10/9,2 mg/dl -Δ Ca: -8% -HipoCa: +7,7% -Valors P in/fin: 4,6/4,95 mg/dl -Δ P: +8,3%	-Dosi fin cinacalcet: 30 mg/d; 60 md/d; dia per altre: 73%; 4%; 23%
Forslund et al¹¹⁰	-Duració : 1 any -Població : 10 pac; MRC 3 + MRC 4	-PTH in/fin: 634/280 pg/ml -Reducció PTH: -45%/-50%	-Valors Ca in/fin: 5/4,8 mg/dl -Δ Ca: -4% -Valors P in/fin:3,6/4,3 mg/dl -Δ P: +19,4%	-Dosi fin cinacalcet : 30-60mg/d ;90 mg/dia; 17,15 mg/d; 4,3 mg/d: 60%; 20%; 10%; 10% - % pac vitamina D: de 100% a 100% -% pac quel P càlcic: de 100% a 100%
Orellana et al¹¹¹	-Duració : 1 any -Població : 15 pac; 8 MCR 3 + 3 MRC 4 + 4 MRC 5 -Edat: 66 anys	-PTH in/fin: 392,47/141,8 pg/ml -Reducció PTH: -64%	-Valors Ca in/fin: 10,3/9,37 mg/dl -Δ Ca: -9% -Valors P in/fin:3,7/3,88 mg/dl -Δ P: +5%	-Dosi fin cinacalcet: 36,2 mg/d -% pac vitamina D: de 50% a 50% -% pac quel P no càlcic: de 13,3% a 13,3%

Ramos et al ¹⁰⁹	-Duració : 1 any -Població : 19 pac; 11 MRC 4 + 8 MRC 5 -Edat: NA	-PTH in/fin: 499/195 pg/ml -Reducció PTH: -61%	-Valors Ca in/fin: 9,2/8,9 mg/dl - Δ Ca: -3,26% -HipoCa: asimptomàtica -Valors P in/fin: 4,4/4,7 mg/dl - Δ P: +6,8%	-Dosi fin cinacalcet: 303 mg/set -Dosi vitamina D: de 100 a 80 mcg/d -Dosi quel P càlcic: de 1084 a 2900 mg/dia
Miguel et al ¹⁰⁸	-Duració: 10,8 \pm 2,5 m -Població: 10 pac; MRC 5 -Edat: 67 anys	-PTH in/fin: 616/251 pg/ml -Reducció PTH: -59% -% pac NKF/K-DOQJ: 90%	-Valors Ca in/fin: 9,96/8,3 mg/dl - Δ Ca: -17% -HipoCa: +70% -Valors P in/fin: 4,5/4 mg/dl - Δ P: -9%	-Dosi fin cinacalcet: 105 mg/d -Dosi vitamina D: de 0,8 \pm 0,6 a 1,52 \pm 0,6 g/d -Dosi quel P càlcic: de 0,5 \pm 1,05 a 1,91 \pm 2,37 g/d

set: setmana; m: mesos; in:inicial; fin: final; d: dia; quel P: quelants de fosfat; supl: suplement; Δ : variació; MRC: malaltia renal crònica; NA: no aplicable.

ANNEX 2: EVIDÈNCIA GENERADA

-Beca de finançament competitiu

Títol: *Avaluació de l'efectivitat i la seguretat en la pràctica clínica habitual del cinacalcet en pacients amb malaltia renal crònica i hiperparatiroidisme secundari sense tractament renal substitutiu.*

Investigadors: Ariadna Pérez Ricart, Maria Alcade Rodrigo, Dolors Comas Sugrañes, Josep Maria Cruzado Garrit, Alfons Segarra Medrano, José Bruno Montoro Ronsano.

Organisme: Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona

Dotació: 9.000 €

Data: Curs 2014-2015

-Articles

Títol: *Avaluació de l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet en pacients amb malaltia renal crònica i hiperparatiroidisme secundari sense tractament renal substitutiu, en la pràctica clínica habitual*

Autors: Ariadna Pérez, Maria Alcalde, Dolors Comas, Josep Maria Cruzado, Alfons Segarra, José Bruno Montoro

Referència: Circ Farm, 2015;73(4):5-12

Sense factor d'impacte

Títol: *Effectiveness of cinacalcet in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism not receiving dialysis*

Autors: Ariadna Pérez-Ricart, Maria Galicia-Basart, Maria Alcalde-Rodrigo, Alfons Segarra-Medrano, Josep-Maria Suñé-Negre, José-Bruno Montoro-Ronsano.

Referència: PLoS ONE 11(9): e0161527. doi:10.1371/journal.pone.0161527

Factor d'impacte 2015: 3,057

-Comunicacions a congressos en format póster

Títol: Cinacalcet en la pràctica clínica habitual en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario sin hemodiálisis

Autors: Ariadna Pérez Ricart, Maria Galicia Basart, Maria Alcalde Rodrigo, Alfons Segarra Medrano, José Bruno Montoro Ronsano.

Congrés: 58è congrés nacional de la Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària (SEFH), del 22 al 25 d'octubre de 2013, Màlaga

Títol: Efectividad a largo plazo de cinacalcet en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario sin hemodiálisis

Autors: Ariadna Pérez Ricart, Maria Galicia Basart, Maria Alcalde Rodrigo, Dolors Comas Sugrañes, Alfons Segarra Medrano, José Bruno Montoro Ronsano.

Congrés: 61 è congrés nacional de la Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària (SEFH), del 4 al 7 d'octubre de 2016, Gijón



BEQUES COL·LEGIALS

Avaluació de l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet en pacients amb malaltia renal crònica i hiperparatiroidisme secundari sense tractament renal substitutiu, en la pràctica clínica habitual

A. Pérez, servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

M. Alcalde, servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

D. Comas, servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.

J. M. Cruzado, servei de Nefrologia, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL.

A. Segarra, servei de Nefrologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

J. B. Montoro, servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

L'elevació crònica de l'hormona paratiroidal (PTH) o hiperparatiroidisme és una complicació de la malaltia renal crònica (MRC) que es desenvolupa en els estadis primaris i empitjora a mesura que la funció renal es deteriora^{1,2}. L'hiperparatiroidisme secundari (HPTS) a MRC s'inicia amb una reducció en l'excreció de fosfat que condueix a l'increment del factor de fibroblasts-23^{3,4}. Aquest, al seu torn, causa una disminució de la síntesi d'1,25-hidroxivitamina D i una hipocalcèmia transitòria que activen la síntesi i l'alliberació de la PTH^{3,4}. La sobreproducció persistent de PTH⁴ genera un desordre sistèmic anomenat malaltia mineral òssia² caracteritzat per un remodelat ossi elevat i calcificació vascular, el que provoca un increment del risc de fractures i mortalitat cardiovascular^{1,2}.

L'objectiu del tractament de l'HPTS és reduir els valors de PTH mantenint els nivells de fosfat i calci dintre de la normalitat^{1,2}. Actualment, les opcions disponibles són la reducció del fosfat de la dieta, l'ús de la vitamina D i anàlegs, els quelants de fosfats, el cinacalcet i, en casos greus, la paratiroidectomia¹⁻³. El cinacalcet és un calcimimètic tipus II que actua com a modulador al·lostèric del receptor sensible al calci (CaSR) situat a la superfície de les cèl·lules principals de la glàndula paratiroide. El cinacalcet aconsegueix reduir la síntesi i l'alliberació de PTH en incrementar la sensibilitat del CaSR al calci extracel·lular⁵.

Actualment, el cinacalcet està indicat en el tractament de l'HPTS en pacients amb hemodiàlisi⁶ però l'ús en pacients no dialitzats és controvertit. En un estudi

fase III⁷, el cinacalcet va mostrar eficàcia en els pacients no dialitzats, disminuint el valor de la PTH un -43,1% versus placebo. Tanmateix, el cinacalcet va produir hipocalcèmia en un 62% dels pacients, encara que majoritàriament asimptomàtica. També va produir un 14% d'increment en els valors sèrics de fosfat⁷.

En la pràctica clínica, però, hi ha poca informació del comportament del cinacalcet en els pacients no dialitzats. Es per això que l'objectiu d'aquest estudi era avaluar l'efectivitat i la seguretat del cinacalcet en la pràctica clínica en pacients amb MRC, HPTS i sense teràpia renal substitutiva (TRS) ni trasplantament renal (TR).

MATERIAL I MÈTODES

Vam dissenyar un estudi analític, observacional, retrospectiu i multicèntric en el qual vam incloure tots els pacients amb MRC —estadis 3, 4 i 5— i HPTS sense TRS ni TR amb registres de dispensació de cinacalcet en indicació no aprovada durant els anys 2010 i 2011.

Vam incloure els pacients adults amb un seguiment d'un mínim de 12 mesos des de l'inici del tractament amb cinacalcet fins a TRS o TR i història clínica disponible. Van quedar exclosos els pacients inclosos en assaig clínic actiu amb cinacalcet o els pacients no estables en els centres. L'estudi es va realitzar a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i a l'Hospital Universitari de Bellvitge, d'acord amb els comitès ètics respectius.

Els pacients inclosos van ser seguits trimestralment, amb dades biodemogràfiques (sexe, data de naixement,

edat en començar el tractament, estadi d'MRC i comorbiditats), dades terapèutiques (pauta posològica de cinacalcet, vitamina D i anàlegs, quelants del fòsfor i suplementes del calci) i dades analítiques (valors de calci i fòsfor sèrics, PTH, albúmina, creatinina (Cr) sèrica, 25-hidroxivitamina D, fosfatasa alcalina (FA), gamma glutaril transferasa (GGT), creatinina de 24h en orina i proteinúria en mg/dl).

A més, també vam registrar els motius de suspensió del cinacalcet i de mort al llarg del seguiment.

Els pacients van ser estratificats segons la classificació de la taxa de filtració glomerular (TFG) basal estimada inicial (30-59 ml/min/1,73m², estadi 3; 15-29 ml/min/1,73m², estadi 4, <15 ml/min/1,73m²) que proposa la guia *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)¹. També es van estratificar els pacients segons el valor inicial de PTH.

La TFG es va calcular segons la tècnica estàndard utilitzada en cada un dels centres participants (Cockcroft-Gault o la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD))^{8,9}. De la mateixa manera, la determinació de la PTH es va obtenir a partir del mètode analític disponible en cada centre participant (Liaison XL i Immulite 2000 XPi).

OBJECTIUS

L'efectivitat es va mesurar com el nombre de pacients que aconseguen una reducció del valor de la PTH un ≥ 30% al cap de 12 mesos de l'inici del tractament amb cinacalcet. També vam avaluar: nombre de pacients que aconseguen els valors recomanats de PTH de ≤ 70 pg/ml [7,7 pmol/L] en l'estadi 3 de MRC, ≤ 110 pg/ml [12,1

pmol/L] en l'estadi 4 de MRC i ≤ 300 pg/ml [33 pmol/L] en l'estadi 5 de MRC, la variació mitjana del valor de PTH als 12 mesos de tractament respecte al valor basal, la influència del valor basal de PTH sobre la capacitat de cinacalcet de produir una reducció del valor de la PTH ≥ 30% als 12 mesos de tractament, la influència de l'ús concomitant de la vitamina D i anàlegs sobre la capacitat del cinacalcet de produir una reducció del valor de la PTH ≥ 30% als 12 mesos d'iniciar el tractament i la dosi mitjana setmanal de cinacalcet.

La seguretat es va mesurar com: l'evolució dels nivells de calci i fòsfor, el nombre d'episodis d'hipocalcèmia definits com la presència de dos valors consecutius de calci inferiors a 8,4 mg/dl, el nombre d'episodis d'hiperfosfatèmia definits com a valors de fòsfor superiors a 4,5 mg/dl, i el nombre de pacients que susprenien el tractament i les causes que ho motivaven.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

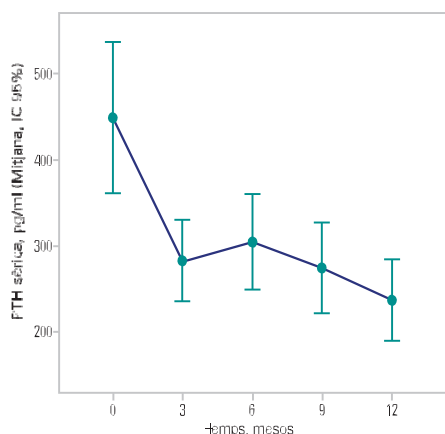
Inicialment, vam fer una anàlisi estadística descriptiva (mitjana, desviació estàndard, mediana, 25-75 rang interquartil (IQR) —per dades contínues—, i taules de freqüència —per dades concretes—) de les principals variables.

L'anàlisi d'efectivitat, tant de la variable principal —la proporció de pacients amb PTH ≥ 30%, als 12 mesos—, com de les secundàries: calci (abans del tractament, als 3 i 12 mesos), fòsfor i PTH sèrics, es va fer d'acord amb una prova de normalitat (variables contínues). Les variables contínues que seguien una distribució normal van ser comparades mitjançant la prova t-Student-Fisher o mitjançant una anàlisi de la variància del tipus two-way ANOVA per a mesures repetides, amb el temps com a factor aleatori i el tractament com a factor fix. Si la distribució no era normal, les comparàvem mitjançant la prova de Friedman o mitjançant la prova de Kruskal-Wallis. Les variables categòriques les vam comparar mitjançant la prova exacta de Fisher.

L'anàlisi principal va ser per intenció de tractar.

Vam avaluar tots els pacients inclosos en l'estudi en l'anàlisi de seguretat, ja que tots havien rebut com a mínim una dosi de cinacalcet. Els episodis adversos es van tabular segons la incidència i gravetat que presentaven. L'anàlisi va incloure els esdeveniments adversos que es

Figura 1. Evolució dels nivells de PTH en els 12 mesos de tractament amb cinacalcet



creu que estan raonablement causats pels tractaments de l'estudi.

També vam tabular els resultats dels paràmetres analítics (calci i fosfat sèrics) i vam confeccionar una llista comparativa dels valors fora de rang de la normalitat de referència.

L'anàlisi estadística la vam fer amb el programa informàtic SPSS V.15.0 (SPSS Inc, USA).

Figura 2. Evolució del calci sèric en els 12 mesos de tractament amb cinacalcet

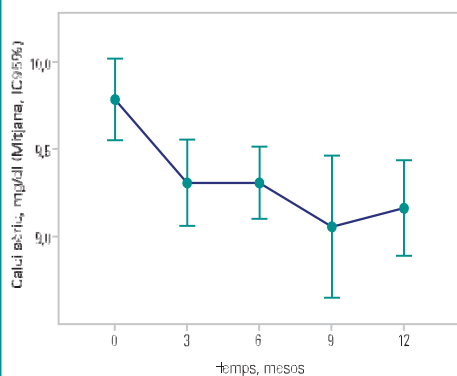
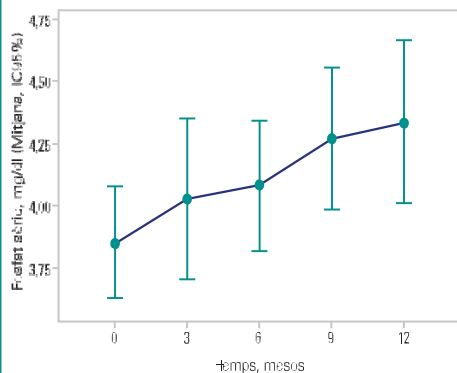


Figura 3. Evolució del fosfat sèric durant els 12 mesos de tractament amb cinacalcet



RESULTATS

Vam avaluar 305 pacients que havien recollit cinacalcet a les unitats de dispensació ambulatoria dels centres respectius durant els anys 2010 i 2011. Els criteris d'exclusió van ser: trasplantament renal (176), hiperparatiroidisme primari (28), en TRS o TRS abans d'un any de l'inici del

cinacalcet (38), no història clínica disponible o seguiment insuficient a finals de 2011 (16), assaig clínic amb cinacalcet (6). Finalment, vam incloure 41 pacients amb les característiques basals que mostra la taula 1. Els valors d'FG, creatinina, albúmina i producte calci-fosfat no van variar significativament al llarg de l'estudi.

Al final del tractament, la dosi mitjana de cinacalcet utilitzada va ser de 174 ± 132 mg/setmana (25 mg /dia). La decisió d'iniciar, modificar o suspendre les dosis tant del cinacalcet com dels tractaments concomitants, es va realitzar segons criteri mèdic, en funció dels valors bioquímics obtinguts a les analítiques i sense seguir cap algoritme de tractament especificat prèviament. A l'inici, un 54% i un 15% dels pacients estaven en tractament amb vitamina D i anàlegs i quelants de fosfat, incrementant-se aquest valor fins al 76% i el 32% al final de l'estudi. Només un 2% va utilitzar suplement de calci. Al final, la vitamina D i anàlegs més utilitzats van ser el calcitriol (40%), el paracalcitol (29%) i el calcifediol (7%). Igualment, els quelants de fosfat més utilitzats van ser les sals de calci (29%), el lantà carbonat (7%) i el sevelamer (4%).

Com mostren les taules 2 i 3, el cinacalcet va reduir significativament el valor de la PTH, fins i tot en els tres primers mesos de tractament. En la figura 1 es pot veure l'evolució dels valors de PTH al llarg dels 12 mesos. El tractament amb cinacalcet també va permetre aconseguir els objectius de PTH de la guia KDOQI¹ en un 30% dels pacients ($p=0,001$; IC95% 12,60-47,40). Els pacients amb PTH basal >300 pg/ml van obtenir millors resultats d'efectivitat.

No es van observar canvis significatius en la proporció de pacients que van aconseguir una reducció del valor de la PTH $\geq 30\%$ després de comparar els pacients tractats amb vitamina D i anàlegs durant més o menys de 6 mesos ($p=0,23$).

El cinacalcet va reduir els valors de calci i va incrementar els de fosfat tal com es pot veure en les figures 2 i 3. A l'inici, el valor de calci sèric mitjà era de $9,76 \pm 0,71$ mg/dl, reduint-se un 5% i un 6% al cap de 3 i 12 mesos respectivament. El fòsfor sèric mitjà va ser de $3,83 \pm 0,70$ mg/dl, valor que es va incrementar un 5% i un 13% després de 3 i 12 mesos.

Es van observar casos d'hipocalcèmia i

d'hiperfosfatèmia durant el tractament amb cinacalcet. Al principi, cap pacient presentava hipocalcèmia mentre que al final de l'estudi es va detectar en un 20% dels pacients. La hipocalcèmia va ser detectada amb més freqüència en els pacients amb MRC estadi 5 (33%), seguits dels pacients en estadi 3 (21%) i estadi 4 (14%). A l'inici, un

15% dels pacients presentaven hiperfosfatèmia. Després de 12 mesos de tractament, aquest valor va incrementar fins arribar al 39% dels pacients. La hiperfosfatèmia va ser més freqüent en els pacients amb MRC estadi 4 (inicial: 5%; final 43%) i estadi 3 (inicial 7%; final 21%) mentre que en els pacients amb estadi 5 es va mantenir constant (67%).

Un 27% dels pacients va discontinuar el tractament amb cinacalcet abans de l'any si bé un 7% el va reiniciar. Les raons d'aquesta discontinuïtat van ser: hipocalcèmia 10%, alteracions gastrointestinals i altres intoleràncies: 7%; incompliment: 2%; interaccions: 2%; excés d'efectivitat: 2% i altres causes desconegudes: 2%. A més, un 10% dels pacients van experimentar efectes adversos durant el tractament que no van provocar aturada del cinacalcet: dues alteracions gastrointestinals, un espasme muscular, una parestèsia i una al·lopècia.

DISCUSSIÓ

L'HPTS és una complicació de l'MRC que comença en les etapes primerenques de l'MRC i evoluciona a mesura que hi ha un empitjorament de la funció renal¹⁻⁴. Es caracteritza per la presència crònica de nivells elevats de PTH que porta a un increment de les fractures òssies i de les complicacions cardiovasculars¹⁻³. L'objectiu del tractament de l'HPTS és disminuir els nivells de PTH i mantenir els valors de calci i fòsfat dintre de la normalitat^{1,2}, i per això el cinacalcet és una de les opcions terapèutiques^{2,3-6}. El cinacalcet és un calcimimètic que incrementa la sensibilitat del CaSR al calci extracel·lular, inhibeix la secreció i l'alliberació de PTH⁵. Actualment, està aprovat només l'ús en pacients en hemodiàlisi⁶. Tot i haver demostrat l'eficàcia en pacients sense diàlisi, hi ha poca informació de com es comporta en la pràctica clínica.

En aquest estudi, després de 12 mesos de tractament, es va aconseguir que un 67% dels pacients disminuïssin el valor de la PTH en un 30% o superior, amb una disminució mitjana d'un 39% del valor de la PTH. Aquests resultats coincideixen amb els obtinguts en els estudis clínics^{7,10}, encara que són inferiors als dels estudis observacionals, que presenten valors de disminució mitjana de la PTH del 47% al 68%¹¹⁻¹⁴. Aquestes diferències podrien ser explicades pel tipus de pacient estudiat,

Taula 1. Característiques basals dels pacients inclosos

Sexe, n (%)	
Home	20 (49%)
Dona	21 (51%)
Estat a l'inici del tractament mitjana (DE), anys	
	66,02 ± 15,14
Estat renal, n (%)	
Estadi 3	14 (34%)
Estadi 4	21 (51%)
Estadi 5	6 (15%)
Dosi mitjana de cinacalcet mitjana (DE), mg/setmana	
	174,15 ± 82,49
Tractament concomitant, n (%)	
<i>Vitamina D i anàlegs</i>	
Calcitriol	15 (37%)
Paricalcitol	6 (15%)
Calcifediol	1 (2%)
<i>Quelants de fòsfat</i>	
Sals de calci	4 (10%)
Sevelamer	1 (2%)
Lantà carbonat	1 (2%)
<i>Suplements de calci</i>	
	1 (2%)
Comorbiditats, n (%)	
Hipertensió	38 (93%)
Dislipèmia	29 (71%)
Altres malalties cardiovasculars	28 (68%)
Malaltia renal i urològica	22 (54%)
Diabetis	13 (32%)
Hiperuricèmia	13 (32%)
Obesitat	11 (27%)
Fumador actiu	8 (20%)
Neoplàstia activa	4 (10%)
Malaltia endocrina	3 (7%)
Osteoporosi	2 (5%)
Paràmetres bioquímics, mitjana (DE)	
PTH, pg/ml	445,32 ± 236,03
Creatinina sèrica, mg/dl	2,93 ± 1,12
<i>Taxa de filtració glomerular,</i>	
ml/min/1,73 m ²	24,26 ± 10,90
Albúmina, g/dl	4,19 ± 0,26
Calci sèric, mg/dl	9,76 ± 0,71
Fòsfor sèric, mg/dl	3,83 ± 0,70
Producte calci-fòsfat, mg ² /dl ²	37,32 ± 6,72

DE: desviació estàndard

per la PTH basal, pel temps de seguiment, per la dosi de cinacalcet, pel tractament concomitant amb VDA o quelants de fosfat i per les comorbiditats dels pacients. Així, *Chonchol et al.*⁷ avalua pacients amb MRC menys avançada, valor de PTH basal inferior, menys temps de seguiment mentre que la dosi de cinacalcet era més gran⁷. En canvi, els estudis observacionals van evaluar pacients amb MRC més evolucionada, temps de seguiment similars i dosis de cinacalcet lleugerament més elevades¹¹⁻¹⁴.

De manera similar a l'estudi de *Chonchol et al.*⁷, el nostre estudi va mostrar una efectivitat similar en els estadis de MRC 3 i 4, aconseguint que el 64% dels pacients reduïssin els valors de PTH en un 30% o més, amb una disminució del valor mitjà de la PTH del 36,5%. Els pacients en estadi 5 van obtenir resultats superiors però aquesta tendència no va resultar estadísticament significativa. També es va produir una resposta ràpida, ja que més de la meitat dels pacients van aconseguir una disminució dels valors de PTH del 30% o superior en els primers tres mesos amb un valor mitjà de reducció de PTH d'un 28%. Aquests valors concorden amb la proposta del National Institute of Clinical Excellence (NICE), que aconsella continuar el tractament amb cinacalcet només si es produeix una reducció dels valors de PTH del 30% en els primers quatre mesos¹³. A més, alguns autors han considerat que una disminució important de la PTH en els primers tres mesos amb dosis relativament baixes de cinacalcet és un marcador pronòstic de bona resposta al fàrmac¹⁵.

També vam veure millors resultats entre els pacients que tenien una PTH basal més elevada. Així, entre els

pacients amb PTH basal > 300 pg/ml, un 71% van aconseguir reduccions de la PTH un 30% o superior amb reduccions mitjanes del valor de la PTH d'un 43% als 12 mesos de tractament. En altres estudis observacionals en pacients no dialitzats, s'observa una reducció més gran del valor de la PTH quan parteixen d'una PTH basal més elevada, encara que no és possible establir cap relació lineal¹¹⁻¹⁴. Resultats no concloents es poden obtenir dels estudis en hemodiàlisi¹⁶⁻²⁵. De tota manera, els resultats obtinguts en el nostre estudi podrien suggerir que el cinacalcet tindria més efectivitat en els pacients amb valors inicials elevats de PTH, independentment de l'estadi de MRC en què estiguessin.

En aquest estudi, el tractament amb cinacalcet va permetre que un 29% dels pacients assolís les recomanacions de nivells de PTH proposades per la guia KDOQI¹, tots ells amb MRC estadis 4 o 5. *Chonchol et al.*⁷, en canvi, va obtenir que un 44% dels pacients complien aquestes recomanacions, i de manera similar entre els estadis de MRC 3 i 4⁷. Un dels factors que afecta de manera significativa a l'hora d'assolir el valor PTH recomanat, és el valor de la PTH basal. En l'estudi de *Chonchol et al.*⁷, el valor mitjà de PTH inicial dels pacients en l'estadi 3 va ser d'uns 180 pg/ml mentre que en el nostre estudi era de 320 pg/ml, factor que podria explicar la diferència en els resultats. La guia KDOQI¹, en pacients no dialitzats, és controvertida, especialment en els estadis 3 i 4, ja que les recomanacions es basen en opinió d'experts²⁷. Altres estudis observacionals en pacients no dialitzats també han descrit un percentatge moderat en l'assoliment d'aquestes recomanacions²⁷.

Taula 2. Variables d'efectivitat als tres i dotze mesos de tractament amb cinacalcet

	Proporció de pacients amb reducció de PTH \geq 30%	Reducció mitjana de PTH
Resultats globals de l'estudi		
3 mesos	54% p<0,001 (IC95% 37-71)	-28% p<0,001 (IC95% -40- -16)
12 mesos	67% p<0,001 (IC95% 50-83)	-39% p<0,001 (IC95% -49- -29)
Resultats segons PTH basal		
3 mesos	PTH > 300: 72%	PTH > 300: -43
	PTH < 300: 17%	PTH < 300: +3
12 mesos	PTH > 300: 71%	PTH > 300: -43
	PTH < 300: 58%	PTH < 300: -32

IC: Interval de confiança

Els nostres resultats també són comparables als obtinguts en pacients amb hemodiàlisi¹⁶⁻²⁵. En hemodiàlisi, tot i presentar valors de PTH més elevats i utilitzar dosis de cinacalcet més grans (42-70 mg/dia), el tractament amb cinacalcet va permetre que un 63-73% dels pacients aconseguissin una reducció del valor de PTH del 30% o superior amb una reducció mitjana del valor de la PTH del 30% al 50%. Tanmateix, el nivell d'assoliment de la guia KDOQI¹ va ser més alt que en el nostre estudi¹⁶⁻²⁵.

Taula 3. Variables d'efectivitat als 12 mesos de tractament amb cinacalcet per estadi de MRC

Variable	Estadi 3	Estadi 4	Estadi 5	Significació
Proporció de pacients amb reducció de PTH \geq 30%	64%	65%	80%	p=0,810
Reducció mitjana de PTH*	-35%	-37%	-58%	p=0,293
Proporció de pacients que compleixen les recomanacions de PTH de la guia KDOQI**	0%	20%	75%	p=0,002

*Segons estadi de MRC basal

**Segons estadi de MRC als 12 mesos

El perfil de seguretat, però, va ser lleugerament diferent. En hemodiàlisi, el cinacalcet també produeix hipocalcèmia però els valors de fòsfor es mantenen o disminueixen¹⁶⁻²⁵. Tant l'absència de funció renal residual com la mateixa tècnica de l'hemodiàlisi podrien jugar un paper important en aquest comportament diferent.

La hipocalcèmia associada al tractament amb cinacalcet ha estat àmpliament descrita tant en pacients en diàlisi com sense diàlisi^{7,10-12,16-25}. Sembla que estaria relacionada amb la reducció dels valors de PTH, els quals, al seu torn, disminuirien l'alliberació de calci de l'os en disminuir el recanvi ossi⁵. Tanmateix, la hipocalcèmia és el punt més controvertit en l'ús del cinacalcet en pacients no dialitzats. En l'estudi de *Chonchol et al.*⁷ es va produir hipocalcèmia en un 62% dels pacients, malgrat que en la gran majoria va ser asintomàtica⁷. Com a conseqüència, les autoritats sanitàries van denegar la indicació del cinacalcet en pacients sense diàlisi⁶. En el nostre estudi, es van produir un 20% d'episodis d'hipocalcèmia, però només en la meitat dels casos va ser motiu de suspensió del tractament. Altres estudis de la pràctica clínica van descriure una variabilitat elevada d'episodis d'hipocalcèmia, entre un 8% a

un 70% dels pacients¹¹⁻¹⁴. Aquestes variacions podrien ser explicades per diferències en la dosi o en el percentatge d'ús de la vitamina D i anàlegs i quelants de fosfat. Per exemple, en aquest estudi, una proporció més gran de vitamina D i anàlegs i una proporció més petita de quelants de fosfat va ser utilitzada en comparació amb l'estudi de *Chonchol et al.*⁷. L'adherència del pacient al tractament concomitant també hi podria influir.

També s'ha descrit un increment dels valors de fosfat amb el tractament amb cinacalcet. En pacients amb estadi de MRC 3 i 4 hi ha una certa funció renal residual que, com a conseqüència de la disminució dels valors de PTH, pot produir un increment en la reabsorció tubular de fosfat i, per tant, un increment en els valors sèrics de fòsfor^{11,28}. L'estudi Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) va considerar que valors de PTH > 600 pg/ml, Ca > 10 mg/dl i P > 7 mg/dl s'han associat a un increment del risc de mortalitat per qualsevol causa²⁹. Tanmateix, *Palmer et al.*³⁰ només va trobar associació entre la hiperfosfatèmia i l'increment del risc de mortalitat cardiovascular, tant en pacients en diàlisi com sense diàlisi. De fet, el risc de mortalitat per qualsevol causa augmentava un 18% amb cada increment d' 1 mg/dl en els nivells de fòsfor (RR 1,29; IC95% 1,12-1,48) en pacients sense diàlisi, amb una relació més consistent quan els nivells de fòsfor eren >5,5 mg/dl³⁰. En aquest estudi, el tractament amb cinacalcet va incrementar el nombre de pacients amb hiperfosfatèmia en un 24%. Aquest valor va ser més gran que l'observat a l'estudi de *Chonchol et al.*⁷ però no es va poder comparar amb altres estudis observacionals ja que aquest estudi era el primer a avaluar la hiperfosfatèmia en la pràctica clínica. Part d'aquest resultat es podria explicar pel baix ús de quelants de fosfat i l'alt percentatge d'ús del calcitriol com a tractament concomitant.

En conseqüència, alguns autors creuen que el cinacalcet no s'hauria d'utilitzar en pacients no dialitzats i prefereixen altres alternatives³¹. Tanmateix, la teràpia estàndard amb vitamina D i anàlegs i quelants de fosfat no està exempta de risc. D'una banda, la vitamina D i anàlegs estimula l'absorció intestinal de calci i fosfat i incrementen el risc d'hipercalcèmia i d'hiperfosfatèmia i, per tant, la calci-

ficació vascular. D'altra banda, les sals de calci que actuen com a quelants de fosfat poden incrementar els nivells de calci i del producte calci-fosfat³. Finalment, el paricalcitol ha mostrat una efectivitat similar amb un perfil d'efectes adversos lleugerament millor que el cinacalcet³² però no hi ha estudis que comparin l'efectivitat d'aquestes dues alternatives en aquesta població.

Un altre aspecte controvertit és la possible influència de la vitamina D i anàlegs en els resultats del cinacalcet. Tant la vitamina D i anàlegs com el cinacalcet regulen la síntesi i alliberació de la PTH, motiu pel qual la combinació de la vitamina D i anàlegs i el cinacalcet podria millorar el control de valors elevats de PTH²¹. Tanmateix, el cinacalcet podria tenir un efecte intrínsec important en la reducció dels valors de PTH. Això es podria deduir dels nostres resultats i d'altres obtinguts en estudis amb pacients en diàlisi o sense diàlisi^{7,19-20}. Alguns autors suggereixen que la vitamina D i anàlegs s'introdueixen per reduir la hipocalcèmia produïda pel cinacalcet²¹ però d'altres estudis també mostren una reducció en les dosis de la vitamina D i anàlegs després d'introduir el cinacalcet^{19,21,25}.

En aquest estudi, es va observar un 27% de discontinuació del cinacalcet, sobretot per reaccions adverses d'hipocalcèmia i d'intolerància. Aquests resultats són lleugerament superiors a d'altres estudis amb pacients en diàlisi o sense diàlisi. Tanmateix, el perfil d'efectes adversos va ser similar als descrits previamente^{7,16-25}.

Aquest treball presenta les limitacions pròpies d'un

estudi observacional retrospectiu. Com a conseqüència, s'hi pot haver introduït algun biaix de manera no intencionada. Tanmateix, permet determinar l'efectivitat a la pràctica clínica. La validesa externa de l'estudi també pot ser discutida. Ara bé, els nostres resultats quedarien reforçats ja que tendències similars es van obtenir en l'assaig clínic multicèntric de *Chonchol et al.*⁷ La mida de la mostra va ser reduïda, però és l'estudi observacional publicat fins ara que inclou un nombre més alt de pacients. També cal tenir en compte que en aquest estudi només es van avaluar paràmetres bioquímics subrogats i no variables clíniques.

CONCLUSIONS

En la pràctica clínica, el cinacalcet va mostrar efectivitat per disminuir nivells de PTH en pacients no dialitzats. Vam observar que produïa una resposta ràpida i similar als resultats obtinguts en diàlisi. A més, els resultats suggereixen que l'efectivitat del cinacalcet estaria condicionada pel valor inicial de PTH i no per l'estadi de MRC en què està el malalt. D'altra banda, el cinacalcet va presentar un perfil de seguretat similar a l'assaig clínic però amb valors d'hipocalcèmia menys freqüents i les alteracions electrolítiques es van poder manejar amb el tractament concomitant. Per tant, el cinacalcet va resultar efectiu i segur en pacients sense diàlisi en la pràctica clínica habitual.

Part de les dades d'aquest treball han estat presentades en format abstract i pòster en el 58è Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Octubre 2013, Màlaga, Espanya.

BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease Outcome Quality Initiative Group. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kid Dis* 2003; 42(4) Suppl 3: S7-S201
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76 Suppl 113:S1-S130
3. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M (2011) Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:913-921
4. Diniz H, Frazão JM. The role of Fibroblast Growth Factor 23 in chronic kidney disease mineral and bone disorder. *Nephrolgia* 2013;33(6):835-44
5. Verheyen N, Pilz S, Eller K, Kienreich K, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B et al. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism Expert Opin. *Pharmacother* 2013;14(6):793-806
6. European Medicines Agency. Mimpara® [Cinacalcet hydrochloride] http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf Consultat el 29 de juliol 2015
7. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco A LM, Shivinder J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:197-207
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modifica-

- tion of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1990;130:461-70.
10. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Kien YH, Liu W et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(1):56-58
 11. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, García-Ledesma P, Hernandez A, Martínez I et al. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. *Nephrology* 2012;17:26-31
 12. Miguel JL, Romero S, Madero R, Martínez J, Azorin S, Selgas R. ¿Controla el cinacalcet el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio V no dializados? V Interational Symposium Advances in Bone and Mineral Disorders in CKD, Oviedo, 2009.
 13. Ramos A, Albalade M, Martín C, Manrique MP, Fernández B, Riani G, Egido J, Ortiz A. Inducción a la remisión clínica de hiperparatiroidismo secundario (HPTH 2º) con cinacalcet en enfermedad renal crónica (ERC) estadios 4 y 5 sin hemodiálisis. 39 Congreso Sociedad Española de Nefrología, Pamplona, 2009.
 14. Forslund T, Loistinen A, Miettinen M. Experience with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease stage III and IV. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1:801-808
 15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy NICE technology appraisal guidance 117 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta117/resources/guidance-cinacalcet-for-the-treatment-of-secondary-hyperparathyroidism-in-patients-with-endstage-renal-disease-on-maintenance-dialysis-therapy-pdf> Consultada el 29 de julio de 2015
 16. Segura P, Borrego FJ, Sánchez MC, García MJ, Biechy MM, Pérez V. Analysis of efficacy and factors that impact the response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet in haemodialysis patients. *Nefrología* 2010;30(4):443-51
 17. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Michael G et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
 18. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: The ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1718-1725.
 19. Block GA, Zeig S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2311-2318
 20. Ureña-Torres P, Bridges I, Christiano C, Cournoyer SH, Cooper K, Mourad Farouk et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28: 1241-1254
 21. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B et al. The OPTIMA Study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/ Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36-45
 22. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles D, Goodman WG, Block GA Achieving NKF-K/DOQITM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney International* 2005;67: 760-771
 23. 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: 800-807
 24. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N et al. Cinacalcet and achievement of the NKF-K/DOQITM recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice—the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2852-2859
 25. Bover J, Pérez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL et al. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c109-c121
 26. Kim J-K, Kwon YJ, Kim SW, Kim Y-H, Park CW, Choi KB et al. Rapid Decrease of Intact Parathyroid Hormone Could Be a Predictor of Better Response to Cinacalcet in Hemodialysis Patients *Yonsei Med J* 54(2):453-463, 2013
 27. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. *Nefrología* 2013;33(1):46-60
 28. Chonchol M, Wutrich RP (2008). Potential future uses of calcimimetics in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 1 [Suppl 1]: i36-i41
 29. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The dialysis outcomes and practice patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):519-30.
 30. Palmer SC, Hayden A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305(11):1119-1127
 31. Coyne DW. Cinacalcet should not be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Neph* 2008;4(7):364-365
 32. Hervás JG, Prados MD, Polo A, Cerezo S. Effectiveness of treatment with oral paricalcitol in patients with pre-dialysis chronic kidney disease *Nefrología* 2011;31(6):697-706

RESEARCH ARTICLE

Effectiveness of Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism Not Receiving Dialysis

Ariadna Pérez-Ricart^{1*}, Maria Galicia-Basart², Maria Alcalde-Rodrigo¹, Alfons Segarra-Medrano², Josep-Maria Suñé-Negre³, José-Bruno Montoro-Ronsano^{1*}

¹ Department of Pharmacy, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ² Department of Nephrology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ³ Pharmacy Faculty, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

✉ Current address: Department of Pharmacy, Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Escaldes-Engordany, Andorra

* bmontoro@vhebron.net



OPEN ACCESS

Citation: Pérez-Ricart A, Galicia-Basart M, Alcalde-Rodrigo M, Segarra-Medrano A, Suñé-Negre J-M, Montoro-Ronsano J-B (2016) Effectiveness of Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism Not Receiving Dialysis. PLoS ONE 11(9): e0161527. doi:10.1371/journal.pone.0161527

Editor: Abelardo I Aguilera, Hospital Universitario de la Princesa, SPAIN

Received: April 8, 2016

Accepted: August 8, 2016

Published: September 2, 2016

Copyright: © 2016 Pérez-Ricart et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: To protect patient privacy, anonymized data are available on request from the corresponding author (bmontoro@vhebron.net).

Funding: This work was supported by the Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona (www.cofb.net), Grant COFB-JG-15052014 to APR, MAR, ASM, JBMR. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

Background

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a common complication in chronic kidney disease (CKD) patients. Cinacalcet could be a therapeutic option although its use is controversial in patients not receiving dialysis. Thus, the aim of this study is to assess the effectiveness and safety of cinacalcet in patients with CKD and SHPT without renal replacement treatment (RRT) and without renal transplantation (RT).

Methods

A retrospective observational study was conducted. Patients were included if they had collected cinacalcet, under off-label use, during 2010 and 2011. Patients selected were followed from the beginning of cinacalcet therapy for one year of treatment.

Results

A total of 37 patients were included with CKD stage 3 (38%), 4 (51%) and 5 (11%). Baseline mean PTH value was 400.86 ± 168.60 mg/dl. At 12 months, a 67% of patients achieved at least a 30% reduction in their PTH value ($p < 0.001$; CI 49.7–83.6), and the overall mean reduction of PTH values was 38% ($p < 0.001$; IC -49.1, -27.5). A 28% of the patients achieved KDOQI PTH goals ($p = 0.003$, CI 12%–50%). At 12 months, mean serum calcium values decreased by 6% and mean serum phosphorus values increased by 13%. A 19% of patients experienced hypocalcemia episodes while an increase of 24% in hyperphosphatemia episodes was observed. A 25% of patients finished cinacalcet before a year of treatment. Main withdrawal reasons were: gastrointestinal and other discomfort (8%), hypocalcaemia (8%), non-compliance (3%), interactions (3%) and excess of efficacy (3%).

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusions

Cinacalcet was effective in patients with CKD and SHPT not receiving dialysis. Electrolytic imbalances could be managed with administration of vitamin D and analogues or phosphate binders.

Introduction

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a complication of chronic kidney disease (CKD) that develops in the early stages and worsens as kidney function deteriorates. SHPT is caused by reduced phosphate excretion that leads to an increase of fibroblast growth factor-23, a reduced synthesis of 1,25-dihydroxy vitamin D and hypocalcemia, all of which promote parathyroid hormone (PTH) synthesis and release [1]. Then, PTH values then increase to restore calcium and phosphorus homeostasis. Persistent overproduction of PTH generates a systemic disorder characterized by high bone turnover and vascular calcification, which leads to an increased risk of bone fracture and cardiovascular mortality [2],[3].

The goal when treating SHPT is to reduce PTH values while maintaining calcium and phosphorus serum levels within the normal range [4]. Currently available treatment options include diet phosphorus restriction, vitamin D and analogues, phosphate binders, calcimimetics and, in severe cases, parathyroidectomy [1–4]. Cinacalcet hydrochloride (Amgen, Thousand Oaks, CA, United States) is a type II calcimimetic that increases the sensitivity to extracellular calcium of the calcium-sensing receptor (CaR) located in chief cells of parathyroid gland, thereby reducing PTH synthesis and release [4].

Currently, cinacalcet is indicated in the treatment of SHPT with end-stage renal disease undergoing maintenance with dialysis [5]. Since SHPT develops in the initial stages of CKD [2],[3], early management of mineral bone abnormalities is proposed in order to improve patient outcomes and quality of life [2]. Nevertheless, cinacalcet use in non-dialysis patients is highly controversial. In fact, in a phase III trial [6], cinacalcet reduced PTH values by 43% in non-dialysis patients versus placebo. However, it also produced hypocalcemia in 62% of patients, although it was mostly asymptomatic, and what is more worrying, an increase of 21.4% in phosphorus serum levels [6]. Although the efficacy of cinacalcet has been demonstrated, there is scarce data on its behavior in the clinical setting.

The aim of this study is to assess the effectiveness and safety of cinacalcet in clinical practice in patients with CKD and SHPT without renal replacement treatment (RRT) and without renal transplantation (RT).

Materials and Methods

An analytic, retrospective, observational, non-placebo-controlled, single-center study was conducted. Adults diagnosed with CKD and SHPT but without RRT or RT were selected and included if they had collected cinacalcet, under off-label use, from the Outpatient Pharmacy Service (OPS) during 2010 and 2011, and had undergone at least a year of cinacalcet treatment before the beginning of RRT (hemodialysis or peritoneal dialysis) or RT. Patients were excluded if they were participating in an active cinacalcet clinical trial. Cinacalcet was prescribed in patients with elevated PTH value or sharp increase in PTH value. Patients had previously received standard treatment if calcium values allowed it. This study was presented and approved by Vall d'Hebron University Hospital Clinical Research Ethics Committee. Written

or verbal consent to participate in this study was not systematically provided, since it was considered that the study was non-interventional and retrospective, collecting routine data from clinical records (one side); and that finding and contacting patients—most of them outpatients—would be not feasible (other side). Thus, verbal consent was obtained when feasible (patients who underwent routine visit to hospital outpatient settings, during the study period). The Ethics Committee approved this procedure, as routinely proceeds with observational, retrospective studies.

The patients selected were followed from the beginning of cinacalcet therapy for one year of treatment, assessing medical data every 3 months. The data collected included biodemographic information, therapeutic data of cinacalcet, vitamin D and analogues, phosphorus binders and calcium supplements, and, analytic values of PTH, serum calcium and phosphorus levels, albumin, 25-OH-vitamin D, both serum and urine creatinine, proteinuria, alkaline phosphatase and gamma glutamyl transferase. Patients were stratified by estimated glomerular filtration rate (eGFR) (CKD stage 3: 30–59 ml/min/1.73 m², CKD stage 4: 15–29 ml/min/1.73 m² and CKD stage 5: <15 ml/min/1.73 m²) [2] calculated by either the Cockcroft-Gaul [7] or the Modification in Diet in Renal Disease [8] formula. Patients were also stratified by baseline PTH values. Serum PTH values were determined using a chemiluminescence immunoassay (Liaison XL). Cinacalcet dose was reported as average weekly dosage.

Effectiveness was defined as the proportion of patients with a 30% or greater reduction in PTH values from baseline at 12 months. Other effectivity outcomes were: proportion of patients who achieved National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/K-DOQI) PTH goals of 70 pg/ml or less (CKD stage 3), 110 pg/ml or less (CKD stage 4) or 300 pg/ml or less (CKD stage 5) at 12 months²; and mean reduction in PTH value at 12 months. Moreover, the influence of vitamin D and analogues and baseline value of PTH were also evaluated. Safety was measured by calcium and phosphorus levels and number of hypocalcemia (two consecutive calcium values < 8.4 mg/dl) and hyperphosphatemia episodes (phosphorus > 4.5 mg/dl) [3]. Finally, the reasons for stopping treatment were recorded.

Statistical Analysis

The principal analysis was conducted by intention to treat. To evaluate the effectiveness of primary and secondary variables, t-Student-Fisher test for continuous variables with normal distribution or a variance test such as two-way ANOVA for repeated measures was performed, considering time as a random factor and treatment as a fixed factor. If the variables did not follow a normal distribution, they were compared using the Friedman or Kruskal-Wallis test. Fisher's exact test was applied for categorical variables. The number of patients was not previously defined, since all patients with available records from our OPS in 2010 and 2011 were considered for the study.

All the patients were included in safety analysis as all of them received at least one dose of cinacalcet. Adverse reaction events were tabulated by their incidence and severity. Adverse reactions were presumably related to the study treatment. Likewise, analytical parameters (serum calcium and phosphorus) were evaluated similarly to efficacy variables. Statistical analysis was conducted using SPSS V. 15.0 (SPSS Inc, USA).

Results

A total of 156 patients with CKD received cinacalcet from our OPS in 2010 and 2011. Exclusion criteria were: RT (83), primary hyperparathyroidism (13), SHPT treated with RRT or RRT initiated before less than a year of follow-up with cinacalcet (16), active cinacalcet trial (2) or clinical records not available (5). Finally, 37 patients were evaluated, whose baseline

characteristics are summarized in [Table 1](#). Creatinine, eGFR, albumin and calcium-phosphorus product values did not change significantly during the study ([Table 2](#)).

At the end of the study, the mean cinacalcet dose was 168 ± 131 mg/week (24 mg/day). The most frequent cinacalcet daily dose was <30 mg/day (43%) and 30 mg/day (30%), followed by 30–60 mg/day (17%), 60 mg/day (7%) and >60 mg/day (3%). For patients with <30 mg/day, most frequent prescription was 30 mg four times a week (13%), followed by 30 mg five times a

Table 1. Patient baseline characteristics.

Characteristic	Cinacalcet; n = 37
Sex, n (%)	
Men	19 (51%)
Women	18 (49%)
Age, mean (SD), years	65.32 ± 15.18 years
CKD stage, n (%):	
CKD 3	14 (38%)
CKD 4	19 (51%)
CKD 5	4 (11%)
Cinacalcet dose, mean (SD), mg/ week	170 ± 86
Concomitant treatment, n (%)	
Vitamin D and analogues	19 (51%)
- Calcitriol	14 (38%)
- Paricalcitol	4 (11%)
- Calcifediol	1 (3%)
Phosphate binders	4 (11%)
- Calcium containing	4 (11%)
Calcium supplement use	1 (3%)
Concomitant comorbidities, n (%)	
Hypertension	34 (92%)
Dyslipemia	26 (70%)
Other cardiovascular disease	26 (70%)
Renal and urologic disease	22 (59%)
Diabetes	12 (32%)
Hyperuricemia	12 (32%)
Obesity	11 (30%)
Active smoker	8 (22%)
Active neoplasm	4 (11%)
Osteoporosis	3 (8%)
Endocrinology disease	3 (8%)
Biochemical values, mean (SD)	
PTH (pg/ml)	400.86 ± 168.60
Serum creatinine (mg/dl)	2.90 ± 1.17
Glomerular Filtration Rate	25.35 ± 11.09
Albumin (mg/dl)	4.20 ± 0.26
Serum calcium (mg/dl)	9.73 ± 0.70
Serum phosphorus (mg/dl)	3.81 ± 0.71
Calcium-phosphate product (mg ² /dl ²)	36.40 ± 6.72
25-hydroxy vitamin D (ng/ml)	14.34 ± 7.16

CKD: chronic kidney disease; PTH: parathyroid hormone; SD: standard deviation

doi:10.1371/journal.pone.0161527.t001

Table 2. Evolution of biochemical values over the 12 months of treatment with cinacalcet (mean ± SD).

Biochemical value	Baseline	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
PTH (pg/ml)	400.86 ± 168.60	256.93 ± 110.71	278.75 ± 144.95	262.64 ± 133.96	224.31 ± 132.88
sCr (mg/dl)	2.90 ± 1.17	2.96 ± 1.34	2.90 ± 1.42	2.93 ± 1.31	3.15 ± 1.57
GFR	25.35 ± 11.09	23.02 ± 10.15	25.46 ± 13.36	24.18 ± 11.24	27.97 ± 35.28
Alb (mg/dl)	4.20 ± 0.26	4.06 ± 0.82	4.18 ± 0.27	4.21 ± 0.31	4.17 ± 0.25
sCa (mg/dl)	9.73 ± 0.70	9.31 ± 0.77	9.31 ± 0.61	9.00 ± 1.27	9.18 ± 0.79
sP (mg/dl)	3.81 ± 0.71	4.05 ± 1.04	4.05 ± 0.81	4.24 ± 0.88	4.32 ± 1.05
CaxP (mg ² /dl ²)	36.40 ± 6.72	38.21 ± 11.32	36.24 ± 7.55	37.17 ± 8.70	37.44 ± 9.75
25-OHD (ng/ml)	14.34 ± 7.16	14.18 ± 6.89	19.21 ± 13.25	22.45 ± 19.14	17.88 ± 9.60

sCr: serum creatinine; GFR: glomerular filtration rate; Alb: albumin; sCa: serum calcium; sP: serum phosphorus; CaxP: calcium-phosphate product; 25-OHD: 25-hydroxy vitamin D

doi:10.1371/journal.pone.0161527.t002

week (10%) and 30 mg three times a week (10%), 30 mg six times a week (7%) and 30 mg weekly (3%). Individualized adjustments were made when needed, according to the biochemical values. At baseline, 51% and 11% of patients used vitamin D and analogues and phosphate binders respectively, increasing up to 75% and 28% respectively at the end of the study. Only 3% of patients used calcium supplements. At the end of the study, the vitamin D and analogues used were calcitriol (43%), paricalcitol (27%) and calcifediol (8%), while the phosphate binders were calcium-containing (30%), lanthanum carbonate (5%) and sevelamer (3%).

As shown in Table 3, cinacalcet significantly reduced PTH values, even considering only the first 3 months. The evolution of PTH values over the 12 months of treatment is shown in Fig 1. Better results were obtained with basal PTH values > 300 pg/ml (Table 3). Cinacalcet treatment also led to 28% of the patients achieving NKF/K-DOQI PTH goals (p = 0.003, CI 12%-50%). No significant differences were observed in effectiveness outcomes between CKD groups (Table 4) except for the achievement of NKF/K-DOQI PTH goals.

No significant changes in a reduction of PTH values ≥ 30% were observed after comparing patients treated with vitamin D and analogues for longer or shorter than 6 months (p = 0.22).

Cinacalcet reduced calcium values and increased phosphorus values, as can be seen in Figs 2 and 3. At baseline, the mean calcium value was 9.7 ± 0.7 mg/dl, which was reduced by 4% and 6% at 3 and 12 months respectively. At baseline, the mean phosphorus value was 3.8 ± 0.7 mg/dl, which increased by 6% and 13% at 3 and 12 months respectively.

Cinacalcet treatment produced hypocalcemia and hyperphosphatemia. At baseline, no patients presented hypocalcemia, while at the end of the study, 19% of patients did. Hypocalcemia

Table 3. Main effectiveness outcomes after 3 and 12 months with cinacalcet therapy.

	Proportion of patients with a reduction of PTH ≥ 30%	Mean PTH reduction
Overall results of the study		
3 months	53% p<0.001 (CI: 35.3–70.6)	-27% p<0.001 (CI: 40.0–14.1)
12 months	67% p<0.001 (CI: 49.7–83.7)	-38% p<0.001 (CI: 49.1–27.5)
Results according basal PTH		
3 months	PTH>300: 73%	PTH>300: -44%
	PTH<300: 17%	PTH<300: +3%
12 months	PTH>300: 71%	PTH>300: -42%
	PTH<300: 58%	PTH<300: -32%

PTH: parathyroid hormone; CI: confidence interval

doi:10.1371/journal.pone.0161527.t003

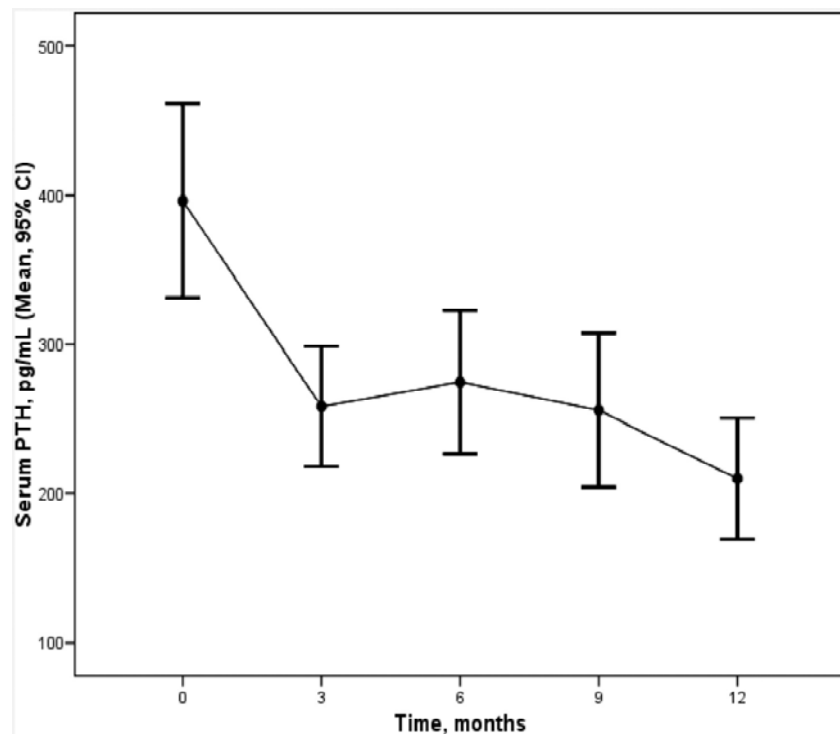


Fig 1. Evolution of PTH values over the 12 months of treatment with cinacalcet (mean \pm SD).

doi:10.1371/journal.pone.0161527.g001

was greater in patients with CKD 5 (50%) followed by patients with CKD 3 (21%) and CKD 4 (11%). At the end of the study, patients with hypocalcemia showed a mean calcium value of 7.87 \pm 0.25 mg/dL. No patients reported calcium value less than 7.5 mg/dl. Mean duration of hypocalcemia episodes was 6 \pm 3.3 months. Corrective measures consisted in decreasing or stopping cinacalcet and/or increasing vitamin D and analogues. At baseline, 14% of patients presented hyperphosphatemia, after cinacalcet treatment, this value increased to 38%. Hyperphosphatemia was more prevalent in patients with CKD 4 (initial 5%; final 42%) and CKD 3 (initial 7%; final 21%), while no change was observed in patients with CKD 5 (initial 75%; final 75%).

Table 4. Effectiveness outcomes at 12 months of cinacalcet therapy according CKD stages.

Outcome	CKD3	CKD4	CKD5	p-value
Proportion of patients with a reduction of PTH \geq 30%*	64%	63%	100%	p = 0.461
Mean PTH reduction*	-35%	-36%	-70%	p = 0.157
Proportion of patients with NKF/K-DOQI PTH goal achievement**	0%	17%	86%	p = 0.001

CKD: chronic kidney disease; PTH: parathyroid hormone; KDOQI: kidney disease outcomes quality initiative

*CKD at baseline

**CKD at 12 months

doi:10.1371/journal.pone.0161527.t004

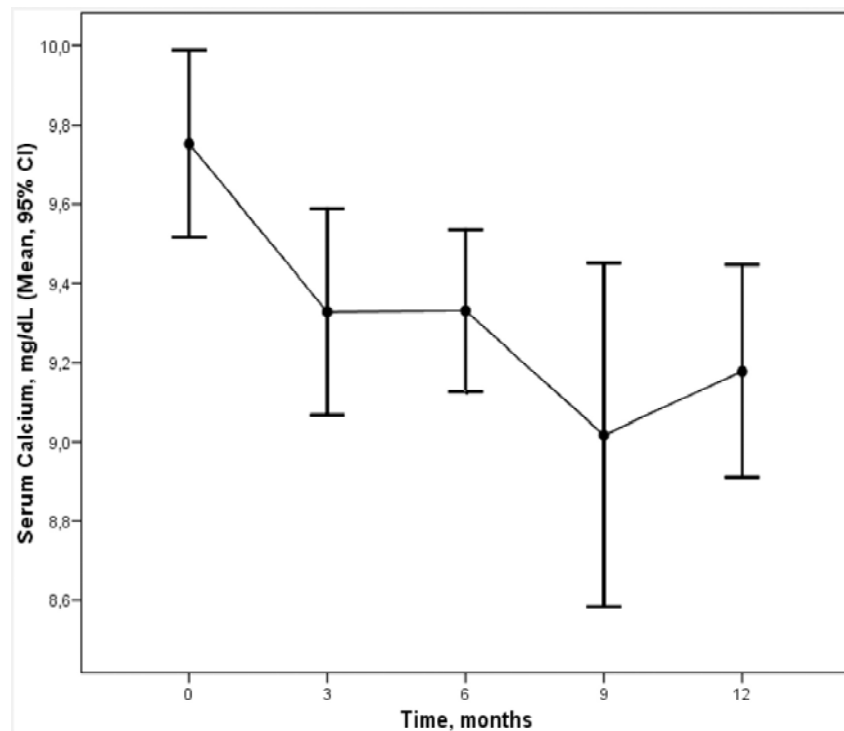


Fig 2. Evolution of calcium values over the 12 months of treatment with cinacalcet (mean \pm SD).

doi:10.1371/journal.pone.0161527.g002

A 25% of patients discontinued cinacalcet treatment before a year, although 5% of these restarted. Cinacalcet withdrawal reasons were: gastrointestinal discomfort and other intolerances (8%), hypocalcemia (8%), non-compliance (3%), interactions (3%) and excess of effectiveness (3%). In addition, 10% of patients experienced adverse events that did not make them discontinue the treatment with cinacalcet: 2 patients, gastrointestinal discomfort, 1 patient, muscle spasm, 1 patient, paresthesia and 1 patient, alopecia.

Discussion

Cinacalcet is usually used in patients with CKD and SHPT undergoing maintenance with dialysis, but patients not on dialysis could also benefit. In this study, a 67% of patients achieved at least a 30% reduction in their PTH value, and the overall mean reduction of PTH values was 38%. These results are consistent with clinical trials [6],[9], although they are lower than those of other observational studies [10–13]. Differences could be explained by the type of patient evaluated, PTH baseline values, cinacalcet dose and the patients' co-morbidities. Thus, Chonchol et al [6] evaluated patients with less severe kidney disease, lower baseline PTH values and receiving higher doses of cinacalcet. However, other observational trials evaluated patients with more advanced CKD whose cinacalcet doses were slightly higher [10–13].

In addition, in our study, cinacalcet effectiveness was already significant in the first three months. Thus, a 53% of patients achieved a reduction of 30% or greater in the first 3 months of treatment. An important reduction of PTH values in the first three months with a relatively

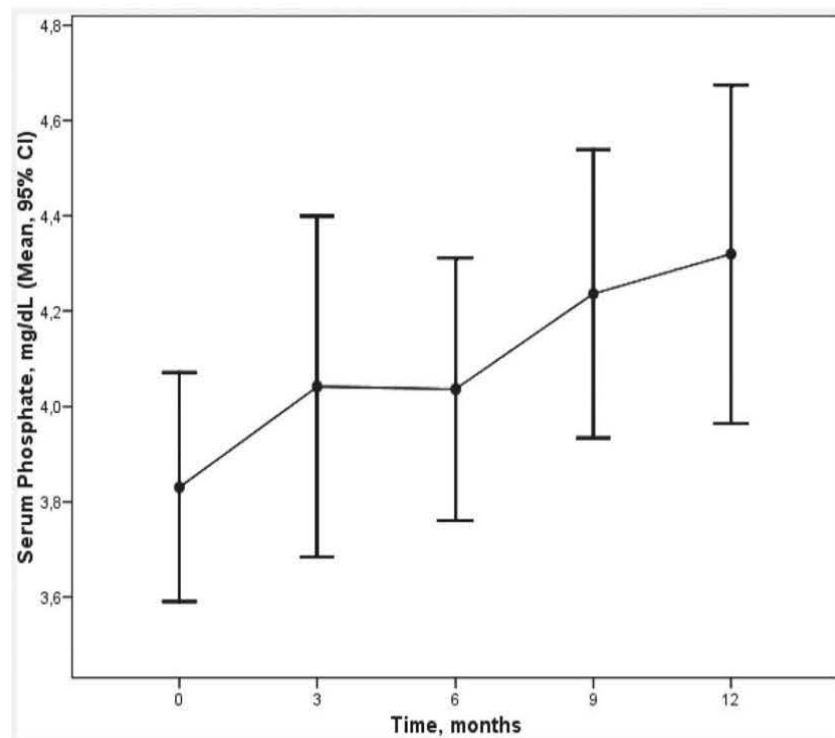


Fig 3. Evolution of phosphate values over the 12 months of treatment with cinacalcet (mean \pm SD).

doi:10.1371/journal.pone.0161527.g003

Low dose of cinacalcet is considered a good prognostic factor of the cinacalcet response [14]. Moreover, the *National Institute for Clinical Excellence* recommended continuing cinacalcet in hemodialysis patients only if patients achieved at least a 30% reduction in their PTH value in the first four months [15].

From our results, it could be argued that the effectiveness of cinacalcet is conditioned by baseline PTH values regardless of CKD stage, which would support the use of cinacalcet in patients in the early stages of CKD with elevated PTH levels. Similarly to Chonchol et al [6], no differences were observed in the main endpoint across CKD stages. However, in this study, 71% of patients with baseline PTH values > 300 pg/ml achieved at least a 30% reduction in their PTH value at 12 months, with a mean reduction of 42%. Nevertheless, the influence of PTH baseline values on the efficacy of cinacalcet is controversial in hemodialysis studies [14], [16–25]. In clinical practice trials in non-dialysis patients, higher baseline PTH values correlate to greater reduction, although no linear relation is observed [10–13].

Another controversial issue is the influence of the concomitant treatment with vitamin D and analogues on cinacalcet results, as vitamin D may also regulate PTH synthesis and release [1–3]. In this study, no differences were observed between patients treated for longer or shorter than six months with vitamin D and analogues in the main endpoint. These results were similar to those of other studies in non-dialysis and hemodialysis patients [6], [18–20]. Consequently, it seems that cinacalcet has an important intrinsic effect on reducing PTH values.

Moreover, cinacalcet treatment reduces doses of vitamin D and analogues used in some studies [19],[21],[25].

Although cinacalcet was shown to be effective, only 28% of our patients achieved the PTH goals recommended by the NKF/K-DOQI guideline [2]. Success was low for patients with CKD 3 and CKD 4 and high only for patients with CKD 5. Low rates of achieving the goals were also observed in other non-dialysis trials [26], while higher compliance was observed in hemodialysis patients [14],[17–25]. Difficulties in clinical management or patient adherence to treatment could partially explain this low compliance [26]. Nevertheless, the KDOQI PTH targets for patients with CKD 3 and 4 have been questioned as they are based on expert opinion [2],[26]. PTH is known to be correlated with high-turnover bone disorder but there is a lack of association trials between clinical outcomes and PTH levels in non-dialysis patients [3]. Consequently, the issue of an optimal PTH level remains unsolved in this group of patients [3].

In hemodialysis patients, the efficacy of cinacalcet was comparable to that in non-dialysis patients, although with higher cinacalcet doses and higher baseline PTH values [14],[17–25]. However, the electrolyte profile is different. In this study, cinacalcet treatment reduced calcium values and increased phosphorus values, as also found in Chonchol et al [6]. In contrast, in hemodialysis patients, cinacalcet reduced calcium values but maintained or decreased phosphorus values [14],[17–25].

Cinacalcet-related hypocalcemia is widely reported, in both dialysis and non-dialysis patients [6],[9–11],[14],[17–25]. Hypocalcemia seems to be related to a reduction of PTH values, which in turn, decreases the release of calcium from bone [4]. However, calcium imbalance remains the most controversial issue concerning cinacalcet treatment in non-dialysis patients. In Chonchol et al [6], 62% of patients were observed to experience hypocalcemia episodes, although they were mostly asymptomatic [6]. Consequently, the regulatory authorities denied approval of cinacalcet for non-dialysis patients [5]. In our study, a 19% of patients underwent hypocalcemia episodes, and they led to suspension of cinacalcet treatment in a 8% of cases. In contrast, clinical practice trials showed high variability, with hypocalcemia reported in from 8% to 70% of patients [10–13]. These variations could be explained by differences in vitamin D and analogues and phosphate binder administration. For instance, in our study, a greater proportion of vitamin D and analogues and a lower proportion of phosphate binders were used than in Chonchol et al [6]. Patient adherence to concomitant therapy could also be an important issue.

Another worrying issue is the increase in phosphorus values. In CKD 3 and CKD 4 patients, residual renal function remains, and this could produce an increase in phosphorus tubular re-absorption as a consequence of decreased PTH value [10],[27]. The DOPPS study considered that values of PTH > 600 pg/ml, Ca > 10 mg/dl and P > 7 mg/dl were related to an increased risk of all-cause mortality [28]. Palmer et al [29], however, only elevated phosphorus was found to increase mortality risk in CKD patients with and without RRT. In fact, all-cause mortality risk increased by 18% for each increase of 1 mg/dl in phosphorus levels (RR 1.29; 95% 1.12–1.48) in non-dialysis patients, with a more consistent relationship when phosphorus levels were > 5.5 mg/dl [29]. In addition, elevated phosphorus values are considered to be the primary cause of vascular calcification [30]. In this study, 24% of patients experienced hyperphosphatemia episodes. This value was similar to that found by Chonchol et al [6], but it could not be compared with other observational trials because this study is the first to consider it. The sparse use of phosphate binders and the extensive use of calcitriol in our study could partially explain these results.

Consequently, some authors believe that cinacalcet should not be used in non-dialysis patients and other alternatives are preferred [31]. Nevertheless, standard therapies with vitamin D and phosphate binders are not risk free. Vitamin D stimulates intestinal absorption of

calcium and phosphorus, increasing both hypercalcemia and hyperphosphatemia episodes and vascular calcification [1]. Calcium-based phosphate binders could increase both calcium and calcium-phosphorus product levels [1]. In contrast, paricalcitol has showed similar efficacy with a slightly better adverse events profile than cinacalcet [32]. However, no comparative effectiveness trial of paricalcitol and cinacalcet has been conducted.

This work has several limitations. It is an observational retrospective single-center trial. Consequently, relevant data could be lost and bias could be introduced. However, effectiveness in clinical practice can be meaningfully assessed. In addition, few patients could be followed, although this study is the largest reported in the clinical setting. Moreover, only biochemical surrogate parameters, and not hard outcomes, could be evaluated.

To sum up, this study suggests that cinacalcet treatment could be a valid option for non-dialysis patients and it shows effectivity after three months of treatment. Moreover, the effectiveness of cinacalcet seems to be conditioned by baseline PTH values, regardless CKD stage. However, calcium and phosphorus should be monitored to avoid hypocalcemia and hyperphosphatemia. Hypocalcemia could be managed with administration of vitamin D and analogues. Nevertheless, cinacalcet treatment was associated with hyperphosphatemia in a high proportion of patients. Prospective studies are needed to study the impact on cardiovascular risk and/or mortality in these patients.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: APR JMSN JBMR.

Performed the experiments: APR MAR MGB.

Analyzed the data: JBMR ASM.

Contributed reagents/materials/analysis tools: JBMR.

Wrote the paper: APR JBMR.

References

1. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913–921. doi: [10.2215/CJN.06040710](https://doi.org/10.2215/CJN.06040710) PMID: [21454719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21454719/)
2. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42 (Suppl. 3):S1–S202
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 Suppl 113:S1–S130
4. Verheyen N, Pilz S, Eller K, Kienreich K, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B et al. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism Expert Opin. *Pharmacother* 2013; 14(6):793–806
5. Food and Drug Administration. Sensipar[®], 2004; revised November 2014. Available from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021688s20_21_22lbl.pdf Accessed January 29, 2016
6. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco ALM, Shivinder J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:197–207 doi: [10.1053/j.ajkd.2008.09.021](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.09.021) PMID: [19110359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110359/)
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1):31–41. PMID: [1244564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1244564/)
8. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem* 2007; 53(4):766–72 PMID: [17332152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17332152/)

9. Charytan C, Cobrun JW, Chonchol M, Herman J, Kien YH, Liu W et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1):56–58
10. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, García-Ledesma P, Hernando A, Martínez I et al. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. *Nephrology* 2012; 17:26–31 doi: [10.1111/j.1440-1797.2011.01530.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01530.x) PMID: [22022934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022934/)
11. Miguel JL, Romero S, Madero R, Martínez J, Azorin S, Selgas R. ¿Controla el cinacalcet el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio V no dializados? V International Symposium Advances in Bone and Mineral Disorders in CKD, Oviedo, 2009.
12. Ramos A, Albalade M, Martín C, Manrique MP, Fernández B, Riani G et al. Inducción a la remisión clínica de hiperparatiroidismo secundario (HPTH 2°) con cinacalcet en enfermedad renal crónica (ERC) estadios 4 y 5 sin hemodialisis. 39 Congreso Sociedad Española de Nefrología, Pamplona, 2009.
13. Forslund T, Loistinen A, Miettinen M. Experience with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease stage III and IV. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009; 1:801–808
14. Segura P, Borrego FJ, Sánchez MC, García MJ, Biechy MM, Pérez V. Analysis of efficacy and factors that impact the response of secondary hyperparathyroidism to cinacalcet in haemodialysis patients. *Nefrología* 2010; 30(4):443–51 doi: [10.3265/Nefrologia.pre2010.May.10451](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.May.10451) PMID: [20651886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651886/)
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy NICE technology appraisal guidance 117, January 2007. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta117/resources/guidance-cinacalcet-for-the-treatment-of-secondary-hyperparathyroidism-in-patients-with-endstage-renal-disease-on-maintenance-dialysis-therapy-pdf>. Accessed July 29, 2015
16. Mercadal G, Blasco I. Evaluación retrospectiva de la efectividad y seguridad de cinacalcet para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario dependiendo del valor basal de paratohormona intacta. *Farm Hosp* 2012; 36(1):11–15 doi: [10.1016/j.farma.2010.10.008](https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.10.008) PMID: [21514862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514862/)
17. 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. PMID: [15071126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071126/)
18. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: The ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1718–1725. doi: [10.2215/CJN.01040308](https://doi.org/10.2215/CJN.01040308) PMID: [18945995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945995/)
19. Block GA, Zeig S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2311–2318 doi: [10.1093/ndt/gfn026](https://doi.org/10.1093/ndt/gfn026) PMID: [18310602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310602/)
20. Ureña-Torres P, Bridges I, Christiano C, Courmoyer SH, Cooper K, Farouk M, et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1241–1254 doi: [10.1093/ndt/gfs568](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs568) PMID: [23328710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328710/)
21. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B et al. The OPTIMA Study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/ Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:36–45 doi: [10.2215/CJN.03591006](https://doi.org/10.2215/CJN.03591006) PMID: [18178780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18178780/)
22. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles D, Goodman WG, Block GA. Achieving NKF-K/DOQITM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney International* 2005; 67: 760–771 PMID: [15673327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673327/)
23. 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: 800–807 PMID: [15689407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689407/)
24. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQITM recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice—the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2852–2859 doi: [10.1093/ndt/gfp144](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp144) PMID: [19369690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19369690/)
25. Bover J, Pérez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL et al. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011; 118:c109–c121 doi: [10.1159/000319882](https://doi.org/10.1159/000319882) PMID: [21150219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150219/)
26. Górriz JL, Molina P, Bover, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F J et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3–5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. *Nefrología* 2013; 33(1):46–60 doi: [10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11703](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11703) PMID: [23364626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23364626/)

27. Chonchol M, Wuthrich RP. Potential future uses of calcimimetics in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 1 2008;[Suppl 1:]: i36–i41 doi: [10.1093/ndtplus/sfm043](https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfm043) PMID: [25983955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983955/)
28. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J et al. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(3):519–30. doi: [10.1053/j.ajkd.2008.03.020](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020) PMID: [18514987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514987/)
29. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ et al. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2011; 305(11):1119–1127 doi: [10.1001/jama.2011.308](https://doi.org/10.1001/jama.2011.308) PMID: [21406649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406649/)
30. Stompór T. Coronary artery calcification in chronic kidney disease. *An Update World J Cardiol* 2014; 6(4):115–129 doi: [10.4330/wjc.v6.i4.115](https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i4.115) PMID: [24772252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772252/)
31. Coyne DW. Cinacalcet should not be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Neph* 2008; 4(7):364–365
32. Hervás JG, Prados MD, Polo A, Cerezo S. Effectiveness of treatment with oral paricalcitol in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31(6):697–706 doi: [10.3265/Nefrologia.pre2011.Aug.11030](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Aug.11030) PMID: [22130286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22130286/)

Objetivo

Evaluar la eficacia y la seguridad del cinacalcet en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hiperparatiroidismo secundario (HPTS) sin tratamiento renal sustitutivo (TRS) ni trasplante renal (TR).

Métodos

-Estudio observacional retrospectivo en pacientes con ERC, HPTS, sin TRS ni TR atendidos en la unidad de pacientes externos durante 2010 y 2011.

-Mínimo ≥ 12 meses de seguimiento desde inicio de cinacalcet.

-Datos recogidos (visita basal, 3 y 12 meses):

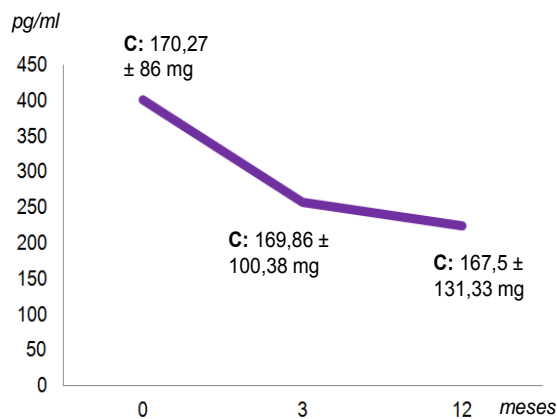
-Pauta de cinacalcet (C), vitamina D u análogos (VD), quelantes del fósforo (QF) y suplementos de calcio (SC).

-Valores séricos de calcio (Ca), fosfato (PO₄-), creatinina (Cr), albúmina (Alb) y parathormona (PTH) y filtrado glomerular (FG).

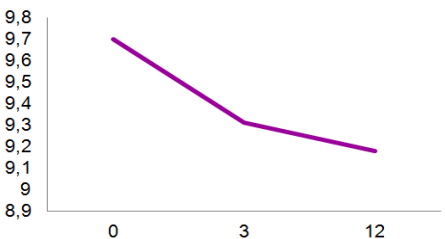
Resultados

Características basales: 37 p (18 M y 19 H); Edad: 65,3 \pm 15,18 años; Estadios: III (27,03%); IV (56,76%) y V (16,22%).
Alb: 4,2 \pm 0,3 mg/dl; Cr: 2,9 \pm 1,2 mg/dl; FG: 25,4 \pm 11,1 ml/min/1.73m²
% pacientes con VD: 51,35% QF: 10,81% SC: 2,7% → A los 12 meses, % pacientes con VD: 72,97% QF: 27,03% SC: 2,7%

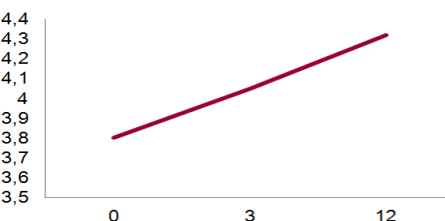
Evolución de los niveles de PTH sérica (p < 0,001 a los 3 y 12 meses) y las dosis de cinacalcet media semanal:



Evolución de los valores de calcio séricos (mg/dl):



Evolución de los valores de fosfato séricos (mg/dl):



Seguridad: Tratamiento < 1 año: 8 (21,62%), 2 reinicios. Causas retirada: Intolerancia: 37,5% Hipocalcemia: 25% Incumplimiento: 12,5% Interacciones: 12,5%; Eficacia : 12,5%.

Adherencia: Sospecha falta de adherencia: 5 (13,51%), 2 casos confirmados por los propios pacientes.

Conclusiones

Cinacalcet, en la práctica clínica habitual, disminuyó los valores de PTH con un descenso del 35 % a los 3 meses y del 44% a los 12 meses en pacientes con HPTS sin TRS.

La reducción del calcio sérico fue significativa. El incremento de fosfato no sobrepasó los límites habituales.

Bibliografía

1. Chonchol et al, Am J Kidney Dis 2009; 53(2):197-207

2. Charytan et al, Am J Kidney Dis 2005; 46(1):58-67

Efectividad a largo plazo de cinacalcet en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario sin hemodiálisis



Pérez Ricart A¹, Galicia Basart M², Alcalde Rodrigo M¹, Comas Sagrañes D³, Segarra Medrano A², Montoro Ronsano JB¹

¹Servicio de Farmacia, ²Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall Hebron, Barcelona

³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Barcelona



Evaluar la **efectividad y la seguridad del cinacalcet a largo plazo** en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e hiperparatiroidismo secundario (HPTS) sin tratamiento renal sustitutivo (TRS) ni trasplante renal (TR).

Diseño: Observacional retrospectivo.

Pacientes con ERC, HPTS, sin TRS ni TR. Años 2010 y 2011.

Seguimiento: 36 meses.



-Pauta : cinacalcet (C), vitamina D y análogos (VD), quelantes del fósforo (QF) y suplementos de calcio (SC).

-Valores séricos: calcio (Ca), fósforo (PO4-), creatinina (Cr), albúmina (Alb) y parathormona (PTH) y filtrado glomerular (FG).



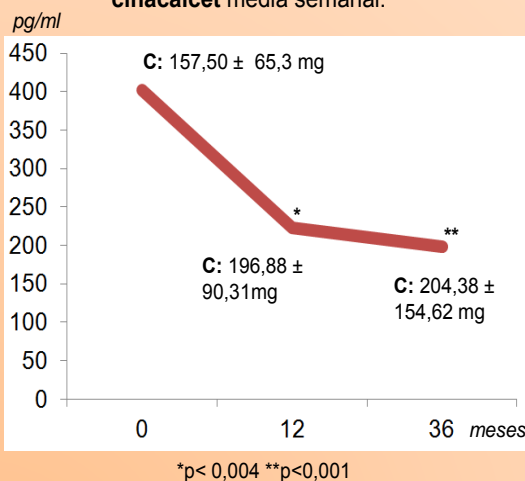
16 p (5 ♀ y 11 ♂); Edad: 62 ± 17,27 años; Estadios: III (31%); IV (56%) y V (12%).

Alb: 4,2 ± 0,3 mg/dl; Cr: 2,9 ± 0,9 mg/dl; FG: 24,9 ± 9,4 ml/min/1.73m²

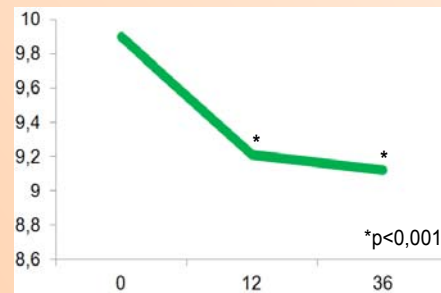
% pacientes con VD: 44% QF: 19% →12 meses, VD: 63% QF: 19% → 36 meses, VD: 88% QF: 25%



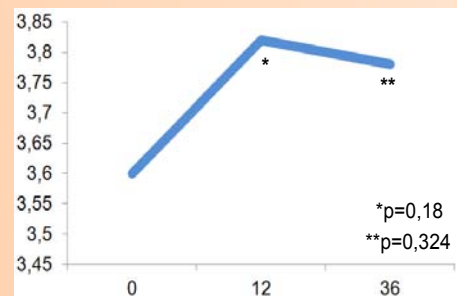
Evolución de la **PTH sérica y dosis de cinacalcet** media semanal:



Evolución de los valores de **calcio** séricos (mg/dl):



Evolución de los valores de **fósforo** séricos (mg/dl):



Tratamiento < 36 meses: 4 (25%); 2 reinicios

Causas retirada:

Hipocalcemia 6,25% (1); Interacciones 6,25% (1); Incumplimiento 6,25% (1); Reacciones adversas 6,25% (1); Desconocido 6,25% (1).



-A largo plazo, el empleo de Cinacalcet en la práctica clínica habitual es efectivo y seguro en pacientes sin TRS y PHT sérica elevada.

-Los cambios en los parámetros bioquímicos se producen durante el primer año de tratamiento y se mantienen durante los 12 y 36 meses.

Coberta: Receptor sensible al calci (CaSR).

Adaptada de: The Center for Advanced Parathyroid Hormone Surgery, <https://www.youtube.com/watch?v=UmXHsPwGP0>