



¿QUÉ LUGAR OCUPA CINACALCET EN LA TERAPÉUTICA DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO?

Dres. Stephanie Viroga y Stefano Fabbiani.

Agradecimiento: Prof. Adj. Dr. Ricardo Silvareño, integrante del Centro de Nefrología Hospital de Clínicas, Dr Manuel Quintela, Facultad de Medicina la Universidad de la República por la colaboración en la elaboración de este informe, aportando perspectiva clínica imprescindible al mismo.

Cinacalcet es un calcimimético. El receptor sensible al calcio en la superficie de la célula principal de la paratiroides es el principal regulador de la secreción de la parathormona (PTH). Este medicamento reduce directamente las concentraciones de parathormona al incrementar la sensibilidad de este receptor al calcio extracelular. La reducción de la misma se asocia a un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio. Las reducciones de las concentraciones de PTH se correlacionan con la concentración de cinacalcet. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, las concentraciones séricas de calcio permanecen constantes a lo largo del intervalo de dosis.⁽¹⁾

En relación a su perfil farmacocinético, su biodisponibilidad absoluta es de 20-25%, que aumenta con alimentos en un 50-80%. Con dosis por encima de 200 mg la absorción se satura debido a la baja solubilidad. La PTH empieza a disminuir hasta alcanzar el nadir, entre las 2 y 6 horas después de la administración de la dosis, coincidiendo con la Cmax de cinacalcet. Se metaboliza por múltiples enzimas, principalmente CYP3A4 y CYP1A2. Posteriormente sus metabolitos son eliminados por vía renal principalmente.⁽²⁾

Sus indicaciones aprobadas según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés)⁽²⁾ son:

- tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en adultos con insuficiencia renal crónica en diálisis, y
- tratamiento del hiperparatiroidismo primario y en carcinoma de paratiroides, cuando está contraindicada la cirugía.

La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse cada 2 - 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día para lograr una concentración de hormona paratiroidea (PTH) de 150-300 pg/ml.⁽²⁾



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 11 No.1
Mayo 2020

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Los principales efectos adversos descritos en ficha técnica son las náuseas y los vómitos. Otras reacciones descritas como frecuentes en la ficha técnica son las reacciones de hipersensibilidad, convulsiones, parestesias, prolongación del QT, arritmias y mialgias.⁽²⁾

Cinacalcet no se encuentra disponible en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM). En el FTM para el tratamiento del hiperparatiroidismo se encuentran calcitriol y paracalcitol.⁽³⁾

Con el objetivo de evaluar el rol de cinacalcet en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, se realizó una búsqueda de metaanálisis en PubMed con las palabras clave "cinacalcet" AND "secondary hyperparathyroidism". Se obtuvieron 6 citas, de las cuales se analizaron 5 por ser pertinentes para la pregunta formulada. Los mismos se describen brevemente en la tabla 1.



Tabla 1. Estudios disponibles en Pubmed sobre el uso de cinacalcet en hiperparatiroidismo.

| Metaanálisis | Estudios | Resultados |
|---|--|--|
| Cunningham J et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. <i>Kidney Int.</i> 2005 Oct;68(4):1793-800. ⁽⁴⁾ | 4 ECC con placebo (1184 pacientes con hiperparatiroidismo secundario y tratamiento estándar) | Reducción del riesgo de paratiroidectomía: RR 0.07, IC 95% 0.01-0.55 Reducción riesgo de fractura: RR 0.46, IC 95% 0.22-0.95 Reducción de la hospitalización cardiovascular: RR 0.61, IC 95% 0.43-0.86 |
| Cohen JB et al. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. <i>Transplantation.</i> 2012 Nov 27;94(10):1041-8. ⁽⁵⁾ | 21 estudios con 411 trasplantados renales en tratamiento con cinacalcet entre 3 y 24 meses | Disminución del calcio 1.14 mg/dL (IC 95% 1.00- 1.28) Aumento del fósforo 0.46 mg/dL (IC 95% 0.28-0.64), Disminución PTH 102 pg/mL (IC 95% 69 -134), Sin cambios en creatinina |
| Palmer SC et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled | 18 ECC con 7,446 pacientes con tratamiento estándar + cinacalcet o | Sin efecto en la mortalidad por todas las causas: RR 0.97 (IC 95% 0.89-1.05), mortalidad cardiovascular RR 0.67 (IC 95% 0.16-2.87) |



| | | |
|--|---|---|
| trials. PLoS Med. 2013;10(4):e1001436. ⁽⁶⁾ | placebo Mayoría de los pacientes estadio 5 Media de seguimiento 6 meses | Previene paratiroidectomía: RR 0.49 (IC 95% 0.40-0.59) en pacientes ERC 5 Previene hipercalcemia: RR 0.23 (IC 95% 0.05-0.97) Aumenta hipocalcemia: RR 6.98 (IC 95% 5.10-9.53) |
| Li D et al. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. Endocrine. 2013 Feb;43(1):68-77. ⁽⁷⁾ | 6 ECC con 2548 pacientes con cinacalcet combinado con vitamina D o ligantes de fósforo en pacientes en diálisis con HPT | Mejora la probabilidad de alcanzar los objetivos plasmáticos en la enfermedad renal crónica : PTH: RR 3.51 (IC 95% 2.38-5.17), calcio: RR 2.04 (IC 95% 1.76-2.37), fósforo: RR 1.15 (IC 95% 0.83-1.60) Efectos adversos más frecuente náuseas, vómitos, diarrea e hipocalcemia. |
| Sekercioglu N et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2016 Jul;38(6):857-74. ⁽⁸⁾ | 24 ECC con 8311 pacientes con ERC estadio 3-5 que evaluaran eficacia y seguridad en HPT secundario | Reduce necesidad de paratiroidectomía: RR 0.30, IC 95% 0.22-0.42 Sin reducción de fracturas: RR 0.59, IC 95% 0.13-2.60 |



| | | |
|--|------------------------------------|--|
| | Seguimiento entre 3 meses y 5 años | <p>No reduce hospitalizaciones por eventos cardiovasculares: RR 0.93, IC 95% 0.85-1.02</p> <p>No reduce mortalidad cardiovascular: RR 0.95, IC 95% 0.84-1.07</p> <p>No reduce mortalidad por todas las causas: RR 0.96, IC 95% 0.89-1.04</p> <p>Aumenta las náuseas: RR 2.16, IC 95% 1.46-3.21 y vómitos: RR 2.15, IC 95% 1.66-2.80.</p> <p>Aumenta incidencia de hipocalcemia: RR 6.0, IC 95% 3.65-9.87</p> |
|--|------------------------------------|--|

En cuanto a su posicionamiento en guías de práctica clínica, la guía “Evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica”, del año 2017, concluye que dada la insuficiente evidencia para recomendar o no el uso de cinacalcet, la paratiroidectomía es el tratamiento válido en casos en los que las terapias médicas fallen.⁽⁹⁾

En las “Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica” del Fondo Nacional de Recursos (FNR) (2013) no incluye cinacalcet en sus opciones terapéuticas. Recomienda que aquellos pacientes con niveles de PTH por encima de lo normal sean evaluados para determinar la presencia de hiperfosfatemia, hipocalcemia y valores bajos de vitamina D. Si están presentes, es razonable corregir estas anomalías con una dieta baja en fósforo, quelantes de fósforo, suplementos de calcio y/o vitamina D. En pacientes con ERC 3-5 que muestren un incremento progresivo y sostenido de los niveles de PTH, a pesar de la corrección de factores arriba mencionados, sugiere iniciar tratamiento con calcitriol o análogos de la vitamina D. En pacientes con ERC 3-5 e hiperparatiroidismo severo que no responda al tratamiento médico/farmacológico, se sugiere considerar la paratiroidectomía.⁽¹⁰⁾



La evidencia disponible sobre cinacalcet muestra beneficios en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario con insuficiencia renal en estadios avanzados en mejorar los valores paraclínicos del metabolismo fosfocálcico y en disminuir la necesidad de paratiroidectomía (máxima duración del tratamiento 5 años). La evidencia no es contundente sobre el riesgo de fracturas y no muestra beneficio en reducir la mortalidad cardiovascular o por todas las causas. Del punto de vista clínico la importancia del tratamiento con cinacalcet para disminuir la necesidad de paratiroidectomía no queda reflejado en las recomendaciones internacionales, a pesar de que la evidencia analizada así lo demuestra.

Parece importante contar con un tratamiento que evite o retrase la necesidad de cirugía. Podría tener lugar en las siguientes situaciones clínicas:

- HPT secundario con elevado riesgo quirúrgico por sus comorbilidades,
- HPT secundario y hallazgo de paratiroides ectópicas de difícil abordaje o dificultades anatómicas que puedan aumentar el riesgo del tratamiento quirúrgico,
- HPT secundario en quienes el riesgo quirúrgico del centro (si se conoce) supera al comparado en los ECC que compararon tratamiento médico vs quirúrgico
- pacientes con HPT secundario mientras se completa valoración preoperatoria de paratiroidectomía,
- pacientes trasplantados con HPT e hipercalcemia persistente con alto riesgo quirúrgico.

No existe evidencia para evaluar el lugar del tratamiento con cinacalcet en estadios más precoces de la enfermedad renal.

En caso de prescribirlo, es fundamental realizar el análisis de la indicación específica con el nefrólogo, individualizando los pacientes y realizando un estrecho seguimiento clínico y paraclínico a corto y largo plazo.

Referencias:

1. Jesús Flórez. Farmacología del calcio y el fósforo, y de su regulación. Farmacología humana. 6ª edición; Elsevier Masson; p 13
2. Ficha técnica Mimpara.® European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mimpara-epar-product-information_es.pdf
3. Formulario Terapéutico de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>
4. Cunningham J et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1793-800.



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 11 No.1
Mayo 2020

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

5. Cohen JB et al. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012 Nov 27;94(10):1041-8.
6. Palmer SC et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001436.
7. Li D et al. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;43(1):68-77.
8. Sekercioglu N et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2016 Jul;38(6):857-74.
9. *Rev nefrologia* 2013. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) (KDIGO) 2017. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>
10. Guías de Práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. 2013.) Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/programas/Guias_practicas_clinicas_ERC_2013.pdf