

ARTÍCULO ORIGINAL**USO DE CINACALCET EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE POST-TRASPLANTE RENAL. EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE ARGENTINA***USE OF CINACALCET IN THE TREATMENT OF PERSISTENT HYPERPARATHYROIDISM POST-RENAL TRANSPLANT. A SINGLE CENTER EXPERIENCE IN ARGENTINA*

Jorge Camacho, Gustavo Laham, Jihan Sleiman, Gervasio Soler Pujol, Carlos Díaz
Sección Nefrología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", CEMIC, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014 34 (2) Pág. 56 - 61

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal se asocia con disminución de los niveles séricos de parathormona (PTH). La persistencia de valores elevados de PTH asociado a hipercalcemia es sugestiva de hiperparatiroidismo persistente. El hiperparatiroidismo persistente es un factor de riesgo para calcificaciones vasculares, pérdida de masa ósea y supervivencia del injerto. El cinacalcet actúa sobre los receptores calcio (Ca) sensibles aumentando su activación por el Ca iónico, disminuyendo los niveles de PTH, Ca y fosforo (P) plasmático. El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad del cinacalcet en pacientes Trasplantados renales con hiperparatiroidismo persistente e hipercalcemia. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en 14 pacientes trasplantados renales que recibieron cinacalcet durante al menos 3 meses como tratamiento del hiperparatiroidismo. **Resultados:** La PTHi pre-cinacalcet fue 159 ± 70 pg/ml; al mes fue 151 ± 110 pg/ml; a los 3 meses 150 ± 96 pg/ml, a los 6 meses de 142 ± 64 y al año 139 ± 75 pg/ml. El descenso de la PTHi no fue significativo. El Ca sérico bajó en forma significativa de 11.3 ± 0.8 a 10.0 ± 0.8 mg/dl al mes del tratamiento ($p < 0.001$) manteniendo sus valores estables a los 3 (10.2 ± 1.0), 6 (10.3 ± 0.5) y 12 (10 ± 0.4) meses. El P fue 2.7 ± 0.79

mg/dl al inicio del tratamiento, manteniendo valores estables en los meses 3, 6 y 12. La dosis media de cinacalcet al inicio fue de 30 mg aumentando en forma no significativa al 3° mes a 32 ± 12 mg/d, al 6° mes 40 ± 22 mg/d y al año 41.6 ± 18 mg/d. **Conclusión:** En esta pequeña cohorte de estudio de pacientes con hiperparatiroidismo persistente e hipercalcemia, el cinacalcet fue efectivo en bajar los niveles de Ca ($p < 0.001$), no teniendo el mismo efecto sobre la PTHi.

PALABRAS CLAVE: hiperparatiroidismo persistente; hipercalcemia; Cinacalcet; trasplante renal

ABSTRACT

Background: Renal transplant (RTx) is associated with the decrease in serum parathyroid-hormone (PTH) levels. The persistence of high PTH levels associated to hypercalcemia is suggestive of persistent hyperparathyroidism (pHPT). pHPT is a risk factor for vascular calcifications, bone loss, and graft survival. Cinacalcet acts on the calcium sensing receptor increasing their activation by ionic Ca, reducing serum PTH, Ca, and phosphate (P) levels.

The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of cinacalcet in RTx pa-

tients with pHPT and hypercalcemia. **Material and methods:** We performed a retrospective, observational study in 14 RTx patients who received cinacalcet for at least 3 months as part of the pHPT treatment. **Results:** Pre-cinacalcet iPTH levels were 159 ± 70 pg/ml; after one month it was 151 ± 110 pg/ml, 150 ± 96 pg/ml at three months, 142 ± 64 at six months and 139 ± 75 pg/ml after one year. The decrease in the iPTH was not significant. The serum Ca significantly decreased from 11.3 ± 0.8 to 10.0 ± 0.8 mg/dl after one month ($p < 0.001$) keeping serum levels stable after three (10.2 ± 1.0), six (10.3 ± 0.5), and twelve (10 ± 0.4) months. P was 2.7 ± 0.79 mg/dl at the beginning of treatment, keeping their levels stable after 3, 6, and 12 months. The average dose of cinacalcet at the beginning was 30 mg increasing in a non-significant way on the 3rd month to 32 ± 12 mg/d, on the 6th month to 40 ± 22 mg/d, and on the 12th month to 41.6 ± 18 mg/d. **Conclusion:** In this small cohort of patients with pHPT and hypercalcemia, cinacalcet was effective in reducing serum Ca levels ($p < 0.001$), but not iPTH.

KEYWORDS: persistent hyperparathyroidism; hypercalcemia; Cinacalcet; renal transplant

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica terminal. Si bien tiene mejores resultados comparado con la diálisis, no carece de complicaciones a corto y largo plazo. Una de ellas la constituyen las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, que son una causa importante de morbilidad en esta población (1, 2). Después del trasplante es frecuente la persistencia del hiperparatiroidismo a pesar de una adecuada función del injerto. Esta secreción aumentada de PTH puede ser secundaria a hiperplasia de las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo secundario) o a la formación de adenomas paratiroides (hiperparatiroidismo terciario). Como consecuencia de la hipersecreción de PTH puede observarse pérdida de masa ósea, manifestada como osteopenia u osteoporosis, hipercalcemia y calcificaciones vasculares (3). El hiperparatiroidismo persistente puede encontrarse entre el 15 y el 50% de

los pacientes trasplantados renales después del primer año post-trasplante de acuerdo a las distintas series (4, 5). Los factores de riesgo para Hiperparatiroidismo persistente son: Largo tiempo de diálisis pre-trasplante, valores de PTHi pre-trasplante más de tres veces el valor máximo normal, tamaño glandular aumentado por ecografía, pobre función del injerto y bajos niveles de 25 (OH) vitamina D y calcitriol (4).

El hiperparatiroidismo persistente puede cursar con hipercalcemia, la cual tiene una prevalencia de hasta un 60 % en el primer mes post-trasplante y hasta un 30 % al final del año y en el 5 al 10 % de los pacientes con puede persistir a largo plazo (3). Este fenómeno puede observarse con mayor frecuencia en los pacientes que presentan niveles séricos de PTHi y Ca más elevados en el momento del trasplante (4). La hipercalcemia post-trasplante se considera un factor de riesgo para el desarrollo de calcificaciones túbulo-intersticiales en el injerto y el fracaso del mismo a mediano o largo plazo, además de conllevar a un efecto perjudicial sobre el sistema cardiovascular (6, 7).

Como tratamiento definitivo para el hiperparatiroidismo persistente se ha propuesto la paratiroidectomía, la cual está indicada ante la hipercalcemia sintomática, pero muchos pacientes no son pasibles de dicho tratamiento o se niegan a practicar este tipo de cirugía. Como alternativa a este hecho han surgido los calcimiméticos. Esta nueva clase de agentes terapéuticos actúan como moduladores alostéricos de los receptores Ca-sensibles aumentando su activación por el calcio iónico y disminuyendo así, la síntesis y secreción de PTH, reduciendo simultáneamente el Ca y P plasmáticos (8).

El cinacalcet, un modelo de estos agentes, se ha utilizado eficazmente en el hiperparatiroidismo primario y secundario a enfermedad renal crónica y más recientemente en el hiperparatiroidismo posterior al trasplante renal, sin ser aun aprobado su uso para este caso. Este fármaco ha demostrado ser eficaz en la normalización de la hipercalcemia secundaria al hiperparatiroidismo, conllevando un efecto benéfico sobre la densidad mineral ósea. Además no se han descrito interacciones con los medicamentos inmunosupresores (9-11).

Si bien el cinacalcet está disponible en la Argentina desde hace varios años, no se ha repor-

tado su uso en nuestra población trasplantada.

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y seguridad del cinacalcet en pacientes trasplantados renales con hiperparatiroidismo persistente e hipercalcemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en 14 pacientes con trasplante renal realizados en nuestro Hospital Universitario.

Todos los pacientes recibieron cinacalcet durante al menos 3 meses, como tratamiento del hiperparatiroidismo asociado a hipercalcemia. La dosis inicial fue de 30 mg/día por vía oral y se ajustó según niveles de calcemia y PTHi en cada paciente.

Se analizaron datos demográficos y de laboratorio como PTHi, Ca, P, Clearance de creatinina medido y creatinina antes del inicio de cinacalcet, al mes y a los 3, 6 y 12 meses, además de la dosis media de cinacalcet. También se analizaron niveles de calcidiol post-trasplante y pre inicio de cinacalcet.

El Calcio plasmático se determinó por método ISE (electrodo ión específico) usando un analizador automatizado Synchron CX3 (Beckman, Beckman Instruments inc., Brea, California, USA). El fósforo plasmático se midió a través de un analizador automatizado CCX Spectrum (Abbott Labs, USA). La PTHi fue medida con método de electroquimioluminiscencia, equipo Cobas 411, de Roche Diagnostics. El calcidiol se midió con el método de electroquimioluminiscencia, equipo Cobas 6000 de Roche Diagnostics.

Análisis estadístico: Para comparar las variables con distribución normal se utilizó el T test para muestras relacionadas, mientras que se utilizó el test de Wilcoxon para comparar variables de distribución anormal. Los resultados se expresan en media, mediana y desvío estándar (DS) según corresponda. Una $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. Todos los análisis se realizaron usando el software de SPSS (17.0)

RESULTADOS

Catorce pacientes receptores de un trasplante renal fueron incluidos en el estudio. De estos pacientes 8 (57,1%) completaron el año de seguimiento. La edad media fue de 50.9 ± 12 años. El

57.1% de sexo masculino. La mediana del tiempo en diálisis previo al trasplante fue 67 (38-100) meses. Al momento de la inclusión tenían un tiempo de trasplante de 67 (40-94) meses y un clearance de creatinina de 66 ± 22 ml/min. La mediana del tiempo desde el trasplante renal al inicio de cinacalcet fue 24 (9-62) meses.

La dosis de inicio fue de 30 mg en todos los pacientes, aumentando al 3º mes a 32 ± 12 mg/d, al 6º mes 40 ± 22 mg/d y al año 41.6 ± 18 mg/d. (**Figura 1**).

La PTHi pre-trasplante fue de 754 ± 346 pg/ml; el Ca 9.7 ± 0.9 mg/dl; el P 5.4 ± 1.4 mg/dl; La media de calcidiol post-trasplante fue 19.3 ± 13.5 ng/ml. El 42.8 % de los pacientes recibieron ergocalciferol post-trasplante. Antes del inicio de cinacalcet la PTHi y el calcidiol fueron, 159 ± 70 pg/ml y 24.7 ± 8 ng/ml respectivamente mientras que el Ca y P fueron 11.37 ± 0.8 y 2.7 ± 0.7 respectivamente (**Tabla 1**)

Tabla 1

Datos demográficos y de laboratorio previo al inicio de cinacalcet.

Evolución de la PTHi

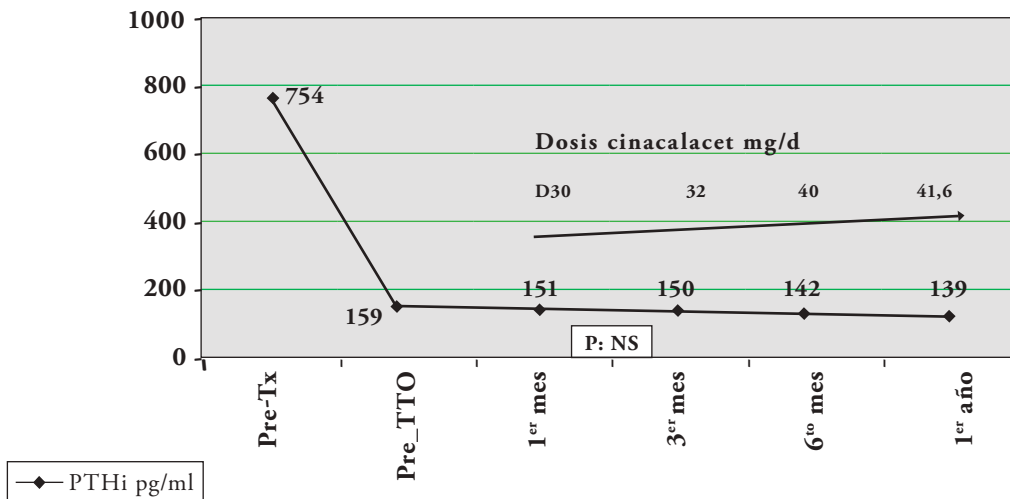
Variable	n = 14 pacientes
Edad (años)	50.9 ± 12 años
Sexo (masculino)	57.1 %
Tiempo en diálisis pre-trasp (m)	67 (38-100)
Tiempo de trasplante (meses)	67 (40-94)
Clearance de Creatinina (ml/min)	66 ± 22
PTHi pre trasplante pg/ml	754 ± 346
PTHi pg/ml	159 ± 70
Calcio mg/dl	11.37 ± 0.8
Fosforo mg/dl	2.7 ± 0.7
Calcidiol ng/ml	24.7 ± 8
Tiempo al inicio cinacalcet (meses)	24 (9-62)

La PTHi se mantuvo estable sin presentar cambios significativos a lo largo del año de tratamiento, siendo al mes de 151 ± 110 ; a los 3 meses 150 ± 96 , a los 6 meses 142 ± 64 y al año 139 ± 75 pg/ml (**Figura 1**). Cabe destacar que

2 pacientes requirieron paratiroidectomía por falta de respuesta, la cual se considero ante la persistencia de valores elevados de $Ca >10.5$ durante el seguimiento, a pesar del incremento en la dosis del cinacalcet.

Figura 1

Evolución de la PTHi y dosis de cinacalcet durante el estudio.



Pre-Tx: pre-trasplante, Pre-TTO: Pre-tratamiento con cinacalcet.

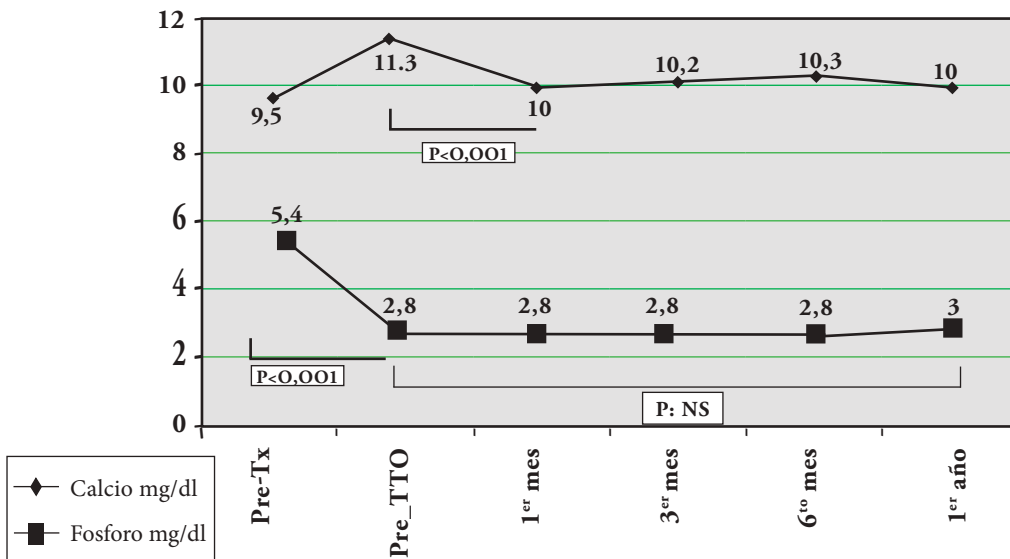
Evolución del Calcio y Fósforo

El Ca sérico bajó en forma significativa de 11.3 ± 0.8 a 10.0 ± 0.8 mg/dl al mes del tratamiento ($p < 0.001$) manteniendo sus valores estables a los 3 (10.2 ± 1.0), 6 (10.3 ± 0.5) y 12 ($10 \pm$

0.4) meses); el P fue 2.7 ± 0.79 mg/dl al inicio del tratamiento, manteniendo valores estables en los meses 3, 6 y 12 (**Figura 2**).

Figura 2

Evolución del Ca y el P durante el estudio



Pre-Tx: Pre-Trasplante, Pre-TTO: pre-tratamiento con Cinacalcet

Evolución de la función renal

El clearance de creatinina al inicio de tratamiento fue de 66 ± 22 ml/min y de 63 ± 22 , 67 ± 22 , 61 ± 23 y 71 ± 28 ml/min a 1, 3, 6 y 12 meses siendo estas diferencias no significativas.

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo persistente es observado en un alto porcentaje de pacientes trasplantados renales. La resolución espontánea de esta entidad es poco común y depende básicamente de la función del injerto y de los niveles de PTHi pre-trasplante (4,12). Es la principal causa de hipercalcemia y es observada aproximadamente en el 10 % de los pacientes trasplantados. (13 –15). La hipercalcemia es uno de los factores responsables de pérdida del injerto y mortalidad en esta población (6).

Un estudio previo (6) mostró que niveles de Ca mayores a 10.5 mg/dL a los 12 meses post-trasplante fue un factor de riesgo independiente para pérdida de injerto a 3 años. En un estudio con biopsias de protocolo (7) se encontró una relación inversa entre la función del injerto a 1 año y biopsias con evidencia de calcificaciones o PTHi sérica dentro de los 6 meses posteriores al trasplante. También se observó una correlación significativa entre calcificación y el grado de hipercalcemia y PTH. El estudio de Egbuna et al. (6) también encontró que un Ca sérico mayor a 10.5 mg/dL 3 meses después del trasplante fue un factor de riesgo independiente de muerte de cualquier causa, aunque el mecanismo no es conocido.

Cinacalcet ha demostrado en estudios previos ser eficaz en bajar los niveles de PTH y Ca sérico (16).

Nuestro estudio en pacientes con hiperparatiroidismo asociado a hipercalcemia, mostró que el cinacalcet fue efectivo en bajar los niveles de Ca ($p < 0.001$), no teniendo el mismo efecto sobre la PTHi, lo cual podría deberse a una falla en el ajuste de dosis. Estos resultados son similares a los hallados en otro estudio efectuado por Kruse y cols., quienes informaron una exitosa reducción en los niveles de Ca plasmáticos en receptores de TxR con HPTp después del trasplante. Sin embargo, no vieron una disminución estadísticamente significativa en los niveles de PTH (17).

En un estudio posterior realizado por Paschoalin y cols. (18) se incluyeron 23 pacientes con trasplante renal estable que recibieron cinacalcet como tratamiento del hiperparatiroidismo con hipercalcemia. El calcio sérico inicial fue de 11 ± 0.65 mg/dl y la media de Ca durante el tratamiento 10.25 ± 0.81 mg/dl ($p < 0.001$). El P sérico inicial fue de 2.8 ± 0.58 mg/dl y la media durante el periodo de tratamiento 3.13 ± 0.6 mg/dl ($p = 0.015$). La PTHi fue 260 ± 132 pg/ml y durante el periodo de tratamiento 237 ± 131 pg/ml ($p = ns$), la dosis de cinacalcet al final del seguimiento fue de 40.4 ± 18.9 mg/día.

En nuestro estudio el cinacalcet demostró ser seguro, ya que no se observaron episodios de hipocalcemia durante el seguimiento. Por otro lado fue bien tolerado y no tuvimos reportes de suspensión de la droga por trastornos gastrointestinales. Cabe destacar que hubo 2 casos de falta de respuesta al tratamiento y por ende los pacientes debieron ser sometidos a paratiroidectomía. Esto pudo deberse a un ajuste insuficiente de la droga en un paciente y falta de respuesta vinculado a un hiperparatiroidismo terciario (adenoma glandular ectópico) en el otro caso. Creemos que este estudio presenta algunas limitaciones, como ser el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo y observacional, la falta de análisis de la fosfatasa alcalina como parámetro de recambio óseo y la no realización de densitometría ósea para evaluar el efecto del cinacalcet sobre el grado de mineralización ósea.

En conclusión nuestro estudio demostró que el cinacalcet es una opción de tratamiento para el manejo de la hipercalcemia en pacientes trasplantados renales con hiperparatiroidismo persistente como alternativa a la paratiroidectomía.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551-8.
- 2- Wisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1300-13.
- 3- Torregrosa V. Alteraciones del metabolismo óseo-mineral tras el trasplante renal. *Nefrología Sup*

Ext 2013; 4: 10-8.

4- Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 94-7.

5- Botha JF, Botha JR. Parathyroid function after successful renal transplantation. *S Afr J Surg* 1997; 35: 113.

6- Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007; 21: 558.

7- Gwinner W, Suppa S, Mengel M et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5: 1934-41.

8- Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-1525.

9- Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wüthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1315-7.

10- Serra AL, Savoca R, Huber AR et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 577-83.

11- Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D, Gutiérrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in

renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation* 2008; 86: 413-7.

12- Moreno A, Torregrosa JV, Pons F et al. Bone mineral density after renal transplantation: Long-term follow-up. *Transp Proc* 1999; 31: 2322.

13- Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551.

14- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1281.

15- Massari PU. Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 52: 1412.

16- Szwarc I, Argile's A, Garrigue V et al. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with post-transplant hyperparathyroidism. *Transplantation* 2006; 82: 675.

17- Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1311-1314.

18- Paschoalin RP, Torregrosa JV, Sánchez-Escudero A, Barros X, Duran CE, Campistol JM. Cinacalcet treatment for stable kidney transplantation patients with hypercalcemia due to persistent secondary hyperparathyroidism: a long-term follow-up. *Transplantation Proceedings* 2012; 44: 2588-89.

Recibido en su forma original: 15 de abril de 2014

En su forma corregida: 07 de mayo de 2014

Aceptación final: 16 de mayo de 2014

Jorge Camacho

Sección Nefrología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", CEMIC, Buenos Aires

e-mail: jach-84@hotmail.com