

## ARTÍCULO ORIGINAL

## EXPERIENCIA INICIAL CON CINACALCET EN ARGENTINA

## INITIAL EXPERIENCE WITH CINACALCET IN ARGENTINA

Elisa Elena del Valle<sup>1</sup>, Francisco Rodolfo Spivacow<sup>2</sup>, Gustavo Laham<sup>3</sup>, Lucía Migueliz<sup>4</sup>, Guillermo Rosa Diez<sup>1</sup>, Soledad Crucelegui<sup>3</sup>, Cecilia Mengarelli<sup>1</sup>, Mónica Norbis<sup>3</sup>, Marta Ecke<sup>3</sup>, Sergio Liderman<sup>3</sup>, Bruno Lococo<sup>5</sup>, Adriana Peñalba<sup>1</sup>, Daniel Noli<sup>3</sup>, Elisa Perazolo de Villois<sup>3</sup>, Guillermo Petraglia<sup>3</sup>, Marina Bravo<sup>3</sup>, Ivanna Marin<sup>3</sup>, Jorge Lobo<sup>3</sup>, Manuel Canalis<sup>3</sup>, Luciana Gonzalez Paganti<sup>3</sup>, Mariano Forrester<sup>1</sup>, Angela Vacca<sup>3</sup>, Gustavo Aguirre<sup>3</sup>

1. Grupo de Metabolismo Óseo Mineral, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires
2. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires
3. Fresenius Medical Care, Buenos Aires
4. Servicio de Nefrología, Cemic, Buenos Aires
5. Servicio de Nefrología, Hospital Fernández, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (1) Pág. 15 a 23

## RESUMEN

**Introducción:** El hiperparatiroidismo secundario es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica. Cinacalcet, un modulador alostérico del receptor sensor del calcio incrementa su sensibilidad a la activación por parte del calcio iónico extracelular, demostró ser efectivo en reducir los niveles de PTH. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de cinacalcet en pacientes en hemodiálisis con HPTS. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, multicéntrico, observacional, en 76 pacientes que recibieron al menos 3 meses de cinacalcet como tratamiento del HPTS. **Resultados:** La edad media fue 51±16 años, 61% eran varones. La mediana del tiempo en HD previo al inicio de cinacalcet fue 67 meses (43-109). El 40.8% completó el año de tratamiento. La mediana de PTH basal fue 1110 pg/ml (887-1477). Los niveles de PTH disminuyeron significativamente desde el primer mes de tratamiento 874(p<0.0001) al tercero 729 p<0.0001 y al sexto mes 602 p<0.0001. A partir del 9 mes permanecieron estables, logrando niveles objetivos de PTH en el 49% de los pacientes que completaron el año de tratamiento. La FAL bajó en forma significativa entre el 3 y 6 mes manteniéndose luego sin modificaciones.

Hubo un descenso significativo en la calcemia (9.4mg/dl basal a 9 y 8.7 p<0.0001) y fosfatemia (5.9 mg/dl basal a 5.5 y 5.3, p<0.0001) al 1º y 3º mes de tratamiento. La dosis inicial de cinacalcet de 30 mg se aumentó significativamente al 3º y 6º mes (dosis media 50mg/día) pero sin modificaciones en el mes 9 y 12. **Conclusiones:** Dosis medias de 50 mg/día corrigen el HPTS moderado pero son insuficientes para el severo, poniendo de manifiesto la importancia de iniciar el tratamiento más precozmente y titular dosis según respuesta.

**PALABRAS CLAVE:** Hemodiálisis; Hiperparatiroidismo secundario; Uso de cinacalcet.

## ABSTRACT

**Introduction:** Secondary Hyperparathyroidism is a frequent chronic renal disease complication. Cinacalcet, an allosteric modulator of the calcium-sensing receptor, increases its sensitivity to activation by extracellular calcium ions, proved to be effective in reducing PTH levels. **Objective:** To evaluate cinacalcet effectiveness in hemodialysis patients with HPTS. **Materials and methods:** A retrospective, multicenter, observa-

tional study was carried out, on 76 patients who received Cinacalcet for at least 3 months, as a treatment for HPTS.

**Results:** The median age was 51±16 years old, 61% were men. 67 months (43-109) was the median time in HD previous to starting with cinacalcet. 40.8% completed one year treatment. Basal PTH median was 1110 pg/ml (887-1477). PTH levels significantly decreased from first month of treatment 874 ( $t < 0.0001$ ) to the third 729  $p < 0.0001$  and to the sixth month 602  $p < 0.0001$ . From the ninth month on, they remained stable, achieving PTH objective levels in 49% of patients that concluded one year treatment. FAL significantly decreased between months 3 and 6, remaining without changes afterwards. There was a significant decrease in calcemia (9.4mg/dl basal to 9 and 8.7  $p < 0.0001$ ) and phosphatemia (5.9 mg/dl basal to 5.5 and 5.3,  $p < 0.0001$ ) in the first and the third month of treatment. Initial 30 mg cinacalcet dose was significantly increased in the 3 and 6 month (mean dose 50mg/day) but without modifications in 9 and 12 months.

**Conclusions:** 50mg/day mean doses correct moderate SHPT but are insufficient for severe SHPT, pointing out the importance of an earlier treatment beginning, and dose titration according to response.

**KEYWORDS:** Hemodialysis; Secondary hyperparathyroidism; Use of cinacalcet.

## INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es un trastorno asociado con la enfermedad renal crónica (ERC), en el cual la alteración de la homeostasis mineral (calcio y fosfato) y del metabolismo de la vitamina D (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) provocan niveles excesivos de la hormona paratiroidea (PTH). Estos cambios comienzan en etapas tempranas de la ERC y se agravan gradualmente a medida que progresa la enfermedad renal a la etapa terminal<sup>1</sup>. El aumento de PTH y la hiperplasia de las glándulas paratiroides son el componente esencial del HPTS.

Niveles elevados de PTH exacerbaban aún más las alteraciones del metabolismo mineral óseo y se vinculan a una variedad de efectos deletéreos incluyendo trastornos en la remodelación ósea,

calcificación vascular e hipertrofia ventricular izquierda. En HPTS, el aumento de la calcemia y fosfatemia están independientemente asociados con un aumento de la enfermedad cardiovascular y mortalidad de los pacientes en diálisis<sup>2,3</sup>.

La importancia del adecuado manejo de HPTS y las alteraciones minerales asociadas está enfatizado tanto por las Guías de la práctica clínica para el diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica y trastornos mineral y óseo (KDIGO) como las "Kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI)"<sup>4,5</sup>.

El tratamiento del HPTS en pacientes en diálisis es complejo y se ha basado en varios enfoques, incluyendo la normalización del calcio sérico, control de la hiperfosfatemia, y el tratamiento con vitamina D nutricional y activa<sup>6</sup>. La restricción del fósforo (P) dietético y quelantes del P son típicamente prescritos para reducir los niveles de P sérico. La administración de vitamina D activa disminuye la transcripción del gen PTH y al aumentar la absorción intestinal de calcio disminuye de este modo la síntesis y secreción de PTH<sup>7,8</sup>. Sin embargo, el uso de dosis altas de vitamina D activa o análogos se ve con frecuencia limitada por el desarrollo de hipercalcemia e hiperfosfatemia.

Por estas razones, nuevas alternativas terapéuticas se han propuesto con el fin de reducir los riesgos asociados con las terapias tradicionales<sup>9</sup>.

El cinacalcet es un agente utilizado en el tratamiento de pacientes en diálisis con HPTS. Es un modulador alostérico del receptor sensible al calcio (RsCa), que aumenta la sensibilidad al calcio iónico y por lo tanto inhibe la secreción de hormona paratiroidea en respuesta a la concentración de calcio iónico, en una manera minuto a minuto y con cambios muy pequeños del calcio iónico (nanomolares)<sup>10</sup>. Regula también la síntesis y degradación de PTH como la proliferación de la célula paratiroidea<sup>11</sup>. Su eficacia en la reducción de la PTH ha sido claramente demostrada en pacientes en hemodiálisis<sup>12-14</sup>. No sólo disminuye el nivel de PTH sino que puede frenar la progresión de la hiperplasia paratiroidea del HPTS<sup>15</sup>. Además un estudio reciente mostró que puede disminuir la progresión de las calcificaciones vasculares<sup>16</sup> confiriéndole importancia para disminuir

el riesgo de mortalidad cardiovascular.

El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia inicial en Argentina con el uso de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo, multicéntrico y observacional está basado en el análisis de los primeros 100 pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis (HD) que recibieron tratamiento con cinacalcet en la Argentina.

Como criterio de inclusión los pacientes tenían que ser mayores de 18 años, haber recibido por lo menos tres meses de cinacalcet como tratamiento del HPTS y contar con los datos necesarios para poder ingresar en el estudio (datos basales de Ca, P, FAL y PTH. Controles mensuales durante los 4-6 primeros meses y luego trimestrales hasta completar el año). Se analizaron los siguientes datos basales y durante el seguimiento: PTH, Ca, P y fosfatasa alcalina (FAL) basal, al mes, 3, 6 y 12 meses, dosis media de cinacalcet y causas de suspensión de la droga. Los métodos bioquímicos utilizados fueron: calcio (Ca): método colorimétrico VN: 8.4-10.2 mg/dl, fósforo (P): método cinético, VN: 2.7-4.5 mg/dl sérico, parathormona intacta: (PTHi): electroquimioluminiscencia, VN: 10-65 pg/ml, fosfatasa alcalina total (FAL): método cinético, VN: 90-280 UI/l.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresaron en media, mediana, rango intercuartil (RIQ) y desviación standard (DS) según fuera apropiado. Para comparar las variables pre y post tratamiento se utilizó el T test para datos apareados (variables paramétricas) y el test de Wilcoxon para variables no paramétricas.

## RESULTADOS

De los 100 pacientes, 76 fueron seleccionados de diferentes unidades de diálisis del país, por cumplir con los criterios de inclusión mencionados previamente. La edad media fue de 51 ± 16 años, 46 fueron varones (61%). La mediana del tiempo en HD previo al inicio del cinacalcet fue 67 meses (rango: 43-109 meses).

En la **Tabla 1** se muestra la etiología de la

ERC en los pacientes. Como se observa, las glomerulopatías fueron las causas más frecuentes, seguidas por las nefroangioesclerosis y las de origen desconocido, quedando en cuarto lugar con un 9.2% la nefropatía diabética.

**Tabla 1**

Causas de enfermedad renal crónica terminal.

Diagnósticos	n	%
Glomerulopatías	23	30.3
Nefroangioesclerosis	14	18.4
Causa desconocida	14	18.4
Nefropatía diabética	7	9.2
Poliquistosis renal	5	6.6
Uropatías	3	3.9
Otros	10	13.2
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

Las medianas y sus rangos basales de PTHi y FAL fueron: 1110 pg/ml (887-1477) y 271 UI/l (149-438) respectivamente y las modificaciones durante el seguimiento, se muestran en la **Fig. 1**. Los niveles de PTH disminuyeron en forma significativa desde el primer mes de tratamiento 874(729-1118)  $p < 0.0001$ , al tercer mes 729 (559-1048)  $p < 0.0001$  y al sexto mes 602 (401-936)  $p < 0.0001$ , con una reducción en los niveles del 21, 34 y 54% respectivamente, alcanzando su nadir a los 9 meses con un valor de 506 pg/ml que es un 55% más bajo que el basal ( $p < 0.0001$ ).

Se lograron niveles objetivos de PTH (2 -9 veces el valor máximo normal del ensayo utilizado) en el 49% de los pacientes que completaron el año de tratamiento. Con respecto a la FAL, **Fig. 2**, tiene un descenso al año del 15% con respecto al basal ( $p < 0.05$ ), sin importantes modificaciones de los valores intermedios.

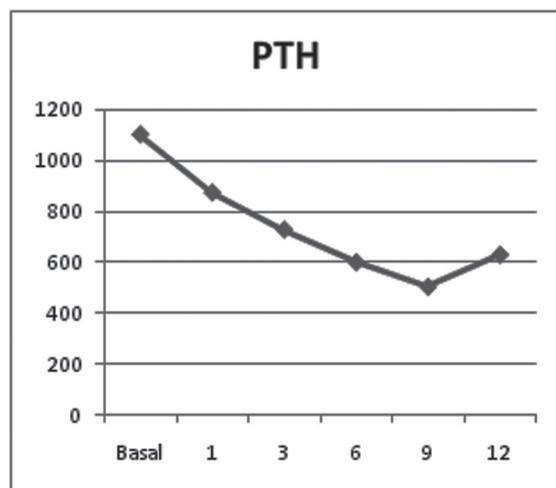
La dosis de inicio de cinacalcet fue 30 mg.

Al 3º y 6º mes se aumentó significativamente (dosis media 53 mg/día) pero no hubo cambios

significativos en el mes 9º y 12º (**Fig 1**).

**Figura 1**

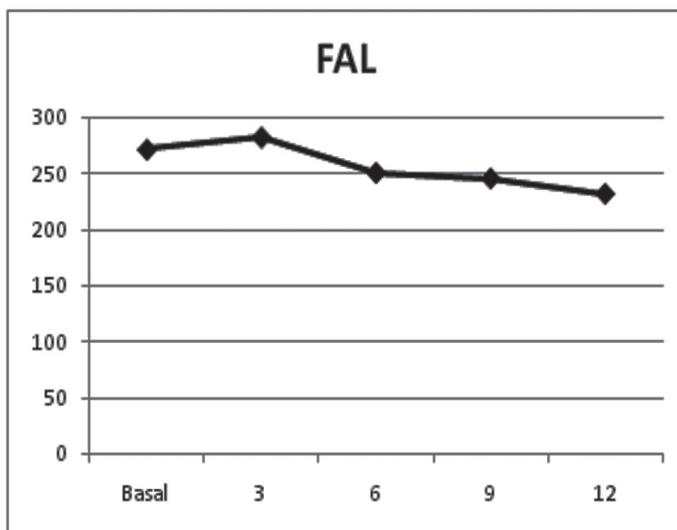
Medianas de PTHi basal y durante los 12 meses de seguimiento



Tiempo de seguimiento en meses

**Figura 2**

Mediana de FAL basal y durante los 12 meses de seguimiento



Las significaciones en la PTHi y FAL desde el inicio hasta cumplir los 12 meses se observan en la **Tabla 2**.

**Tabla 2**

PTHi y FAL desde inicio hasta el año

Determinaciones	p
PTHi basal vs mes	p < 0,0001
PTHi basal vs 3 meses	p < 0,0001
PTHi 3 meses vs 6 meses	p < 0,0001
PTHi 6 meses vs 9 meses	p = 0.053
PTHi 9 meses vs 12 meses	p = 0.934
FAL basal vs 3 meses	p = 0.159
FAL 3 meses vs 6 meses	p < 0.05
FAL 6 meses vs 9 meses	p = 0.203
FAL 9 meses vs 12 meses	p = 0.092

Finalmente en la **Tabla 3** se muestran los valores de la calcemia, fósforo y la dosis de cinacalcet basal y durante los 12 meses. La mayor caída de la calcemia y el fósforo sérico se observó durante los 3 primeros meses (-6.5% y -8.7% respectivamente), sin alcanzar en ambos casos significado estadístico. En la **Tabla 4** se muestran las causas de la suspensión del cinacalcet en 17 pacientes (22.4%) del total de 76.

Treinta y un pacientes (40.8%) completaron 12 meses de seguimiento.

Al inicio del tratamiento con cinacalcet 12 pacientes (15.8%) recibían calcitriol o paricalcitol, mientras que a los 3 meses, 10 pacientes persistían con dicho tratamiento adicional (13.2 %), diferencia que no fue significativa.

**Tabla 3**

Diferencias entre calcio, fósforo y dosis de cinacalcet

	n	Media + SD basal	Media + SD	$\Delta$ Variación	Dosis de Cinacalcet
<b>Ca</b> basal vs 1 mes	75	9.39 ± 0.78	9.006 ± 0.640	- 3.5%	40,1 ± 15,06
<b>Ca</b> basal vs 3 meses	70	9.36 ± 0.79	8.752 ± 0.634	- 6.5%	45,6 ± 20,97
<b>Ca</b> 3 meses vs 6 meses	59	8.77 ± 0.66	8.613 ± 0.621	- 1.8%	53.0 ± 25.47
<b>Ca</b> 6 meses vs 9 meses	46	8.56 ± 0.65	8.637 ± 0.644	+ 0.8%	56,0 ± 28,53
<b>Ca</b> 9 meses vs 12 meses	31	8.57 ± 0.70	8.622 ± 0.677	+ 0.6%	60.0 ± 30.98
<b>P</b> basal vs 1 mes	75	5.93 ± 1.53	5.510 ± 1.185	- 6.8%	40,1 ± 15,06
<b>P</b> basal vs 3 meses	70	5.84 ± 1.49	5.330 ± 1.285	- 8.7%	45,6 ± 20,97
<b>P</b> 3 meses vs 6 meses	59	5.27 ± 1.31	5.044 ± 1.182	- 5.7%	53.0 ± 25.47
<b>P</b> 6 meses vs 9 meses	46	5.01 ± 1.17	4.939 ± 1.366	- 2%	56,0 ± 28,53
<b>P</b> 9 meses vs 12 meses	32	5.15 ± 1.39	5.087 ± 1.065	- 1.9%	60.0 ± 30.98

**Tabla 4**

Causas de suspensión del cinacalcet en 17 pacientes

Causas	n	%
PTHi < 130pg/ml	5	29.4%
Hipocalcemia	3	17.6%
Trastornos gastrointestinales	3	17.6%
Falta de respuesta/PTx	3	17.6%
Trasplante renal	1	5.9%
Falta de droga	1	5.9%
Muerte del paciente	1	5.9%
Total	17	100%

## DISCUSIÓN

El presente estudio se llevó a cabo poco después del inicio de la comercialización del cinacalcet en la Argentina, por ésta razón, se incluyen pacientes con formas más severas de HPTS como se refleja en los niveles elevados de PTHi basales (mediana 1100 pg/ml) a pesar de estar recibiendo terapia convencional. Por lo tanto, los pacientes incluidos en este trabajo, probable-

mente fueron los más refractarios al tratamiento con vitamina D activa o análogos y en los que los médicos tratantes decidieron probar cinacalcet antes de someterlos a paratiroidectomía.

Los resultados en 76 pacientes muestran descenso de la PTHi desde el primer mes, alcanzando un descenso del 55% a los 9 meses que se mantuvo hasta el final del estudio a los 12 meses.

Un descenso similar (50%) en los valores de PTHi al cabo de un año, fue observado por Ureña y col.<sup>17</sup> en 1865 pacientes, 88% en hemodiálisis (HD) y 12% en diálisis peritoneal (DP), con una media en HD de 6.5 años y en DP de 3.1 años. Por otro lado Moe y col.<sup>18</sup> al cabo de 26 meses de cinacalcet, observaron una caída del 56% en los valores de PTHi en 1136 pacientes (HD: 96% y DP: 4%). Otros trabajos con un número más reducido de pacientes encuentran una caída que oscila entre el 31-47%, con un seguimiento entre 23 semanas y 4 años de tratamiento<sup>14,19-23</sup>. Cooper y col. observaron que la respuesta al uso de cinacalcet es dependiente de los valores iniciales de PTH, encontrando mayor respuesta en aquellos con valores basales bajos o intermedios y menor respuesta en valores superiores a 800 pg/m<sup>19</sup>. Además de la reducción de la PTH, encuentra un descenso del P sérico de 6, 8 y 11% en cada uno de los grupos de PTH estudiados. Es de destacar que las dosis de cinacalcet fueron incrementadas desde un valor inicial de 30 mg a 180 mg/d.

La dosis inicial de cinacalcet de 30 mg/d se fue aumentando a los 3 y 6 meses con una media de 53 mg/d hasta el final del estudio. Si bien esta dosis no difiere de la de algunos autores, consiguiendo reducciones de la PTH similar a nuestra serie<sup>19,20</sup>, en otros trabajos se sugiere aumentar la misma de acuerdo al nivel de respuesta<sup>9,21</sup>. Luego de los primeros 9 meses de tratamiento observamos que los niveles de PTH no continuaron descendiendo y esto en parte lo atribuimos a que no hubo aumentos en la dosis de cinacalcet como se esperaría ante la imposibilidad de lograr el rango objetivo. Esto en parte explicaría porque sólo se lograron niveles objetivos de PTH en el 49% de los pacientes que completaron el año de tratamiento, señalando que dosis medias de 50 mg/día corrigen el HPTS moderado pero pueden ser insuficientes para el HPTS severo, poniendo de manifiesto la importancia de iniciar el tratamiento precozmente y la importancia de titular la dosis según respuesta.

La FAL en nuestra serie tuvo una caída del 15% al cabo de los 12 meses. Está descripto, con el uso de cinacalcet, un descenso de la FAL, el remodelado y la fibrosis ósea en pacientes en hemodiálisis y después de un trasplante renal<sup>24,25</sup>. Un estudio con cinacalcet e histomorfometría a los

12 meses de tratamiento mostró una disminución de la elevada tasa de formación ósea y descenso de varios marcadores bioquímicos de alto recambio óseo hacia la normalidad<sup>26</sup>. Con respecto al calcio y al fósforo sérico, observamos una caída a los 3 meses, del 6.5% y 8.7% respectivamente. Valores similares a los publicados en otras series<sup>17,18</sup> al cabo de 6 y 12 meses respectivamente.

Un estudio reciente en 8377 pacientes, prevalentes en hemodiálisis en Francia, mostró la dificultad en el cumplimiento de los objetivos recomendados por las KDIGO; con los siguientes resultados: 32.6% para el P, 59.4% para el calcio sérico y 60.7% para la PTHi. Sólo el 12% de los pacientes estaban dentro de los rangos de referencia KDIGO para los tres parámetros<sup>27</sup>. Algunos autores<sup>28,29</sup> sostienen que el tratamiento para controlar el HPTS es menos eficaz en pacientes con marcado agrandamiento de paratiroides, compatible con hiperplasia nodular, medido por ecografía, que en sujetos con glándulas más pequeñas (hiperplasia difusa). Por otro lado, la proliferación celular difusa, al inicio de tipo policlonal, se transforma, a medida que los estímulos persisten, en pequeños nódulos, de origen monoclonal<sup>30</sup> y cuando estos nódulos crecen más y se encapsulan, forman lo que se llama hiperplasia nodular. En los casos más severos, uno de los nódulos ocupa toda la glándula constituyendo una proliferación autónoma<sup>31</sup>. Por este motivo es fundamental prevenir el desarrollo de hiperplasia nodular dónde la expresión insuficiente del RsCa y una disminución en la expresión del receptor de vitamina D podrían ser los motivos para la resistencia al tratamiento con cinacalcet<sup>32</sup> como análogos de vitamina D.

En sólo 3 pacientes de los 76 no tuvimos respuesta al uso de cinacalcet y debieron ser sometidos a paratiroidectomía. Otros 3 pacientes dejaron el estudio por un trasplante renal uno, otro por falta de droga y el tercero por muerte. Como efecto adverso vinculado a la droga encontramos hipoparatiroidismo en cinco pacientes, hipocalcemia en tres y trastornos gastrointestinales en otros tres. Es decir en un 14.5% del total. Las causas totales de suspensión fueron un 22.4%, inferior al 39% referido por Ureña y col.<sup>22</sup> en su estudio a 12 meses de seguimiento. Es de destacar que un estudio con seguimiento a 3 años<sup>17</sup> redujo y mantuvo niveles de PTHi en pacientes

en HD, sin incidencias significativas de hipercalcemia o hiperfosfatemia, lo cual demuestra que se puede mantener durante tiempo prologado con buena tolerancia y sin efectos adversos severos el uso de cinacalcet.

Si bien en éste trabajo la combinación de cinacalcet con vitamina D activa o análogos fue baja (13.2%) en la actualidad hay estudios que observaron una mayor respuesta terapéutica al cinacalcet combinado con dosis bajas de análogos de vitamina D<sup>20</sup> que por otro lado, disminuirían la progresión de las calcificaciones vasculares<sup>16</sup>.

Está aceptado actualmente que el medio urémico es responsable de una disminución de la expresión del RsCa en el tejido paratiroideo<sup>32,33</sup>, el riñón<sup>34,35</sup> y la pared vascular<sup>36</sup>. Esta disminución podría alterar los procesos fisiológicos en el cual el RsCa está involucrado y empeorar las complicaciones vinculadas a la enfermedad renal crónica y al HPTS. Por lo tanto, la normalización de la expresión del RsCa con los calcimiméticos podría ayudar a mantener el funcionamiento fisiológico de varios órganos, que pueden contribuir a la reducción de las complicaciones relacionadas al paciente con ERC. Un reto para los próximos años será conseguir una mejor actividad de los RsCa presentes en diferentes partes del organismo, con el objetivo de reducir los efectos secundarios de los calcimiméticos, mejorar la conformidad del paciente y fundamentalmente mejorar los resultados clínicos.

## CONCLUSIONES

El HPTS es una complicación frecuente en pacientes con ERC.

El agravamiento del mismo contribuye a deteriorar la salud del paciente, aumentando los riesgos cardiovasculares y la morbimortalidad.

Teniendo en cuenta los datos acumulados, incluyendo nuestro trabajo, que sugieren efectos beneficiosos del cinacalcet, los médicos no deberían dudar en iniciar precozmente su uso sin temer aumentar en forma progresiva su dosis a fin de lograr un control más adecuado del HPTS.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el

trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:913–21.
2. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, et al. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, CaPO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2131–8.
3. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67:1179–87.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113:S1-130.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1–S201.
6. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008; 74:276–88.
7. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1226–37.
8. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999; 73:S14–S19.
9. Cooper K, Quarles D, Kubo Y, Tomlin H, et al. Relationship between Reductions in Parathyroid Hormone and Serum Phosphorus during the Management of Secondary Hyperparathyroidism with Calcimimetics in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract.* 2012; 121: c124-30.
10. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular Calcium Sensing and Extracellular Calcium Signaling. *Physiol Rev* 2001; 81:239-97.
11. Ne meth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the Parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:4040-5.

12. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350:1516-25.
13. Yano S, Suzuki K, Sumi M, Tokumoto A, et al. Bone metabolism after cinacalcet administration in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 49-54.
14. Bover J, Pérez R, Molina M, Benavides B, et al. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011; 118:c109-21.
15. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2305-14.
16. Ureña-Torres P, Floege J, Hawley C, Pedagogos E, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:146-52.
17. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/KDOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2852-9.
18. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67:760-71.
19. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367:2482-94.
20. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, 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; 3:1718-25.
21. Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, 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. Ureña-Torres P, Bridges I, Christiano C, Cournoyer SH, et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1241-54.
23. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, et al. 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* 2001; 26:1327-39.
24. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, et al. Cinacalcet HCl reduces bone turnover and bone marrow fibrosis in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 2004:M016.
25. Serra AL, Savoca R, Huber AR, Hepp U, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:577-83.
26. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 87:846-56.
27. Fouque D, Roth H, Pelletier S, London GM, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:360-7.
28. Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, et al. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994; 68:221-8.
29. Indridason OS, Heath III H, Khosla S, Yohay DA, et al. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996; 50:1663-71.
30. Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1141-52.
31. Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K. Ultrasonographic intervention of parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients: a theoretical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 3):125-9.
32. Sumida E, Nakamura M, Ubara Y, et al. Cinacalcet Upregulates Calcium-Sensing Receptors of Parathyroid Glands in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2013; 37:405-12.
33. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, et al. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int* 2001;60:1737-44.
34. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, Saji F, et al. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15:2579-87.

35. Mathias RS, Nguyen HT, Zhang MY, et al. Reduced expression of the renal calcium-sensing receptor in rats with experimental chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2067-74.

36. Molostvov G, James S, Fletcher S, Bennett J, et al. Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F946-55.

---

Recibido en su forma original: 3 de febrero de 2015  
En su forma corregida: 20 de febrero de 2015  
Aceptación final: 27 de febrero de 2015  
Elisa del Valle Grupo de Metabolismo Óseo Mineral, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires  
e-mail: elisadelvalle@gmail.com