

## Editorial

# Moduladores alostéricos del receptor sensible al calcio e hiperparatiroidismo primario

PEDRO IGLESIAS<sup>a</sup> Y JUAN JOSÉ DÍEZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General. Segovia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

En el momento actual el único tratamiento curativo, y por tanto de primera elección, del hiperparatiroidismo primario (HPTP) continúa siendo la cirugía paratiroidea<sup>1</sup>. Sin embargo, la paratiroidectomía no es posible en todos los pacientes, ya sea porque no cumplen criterios quirúrgicos, presentan comorbilidad grave asociada o rechazan la cirugía. Además, en algunos pacientes no se obtiene la curación después de uno o varios procedimientos quirúrgicos. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de pérdida de masa ósea, nefrolitiasis, enfermedad cardiovascular, trastornos psicológicos y disminución de la calidad de vida relacionada con la salud<sup>2,3</sup>.

El papel del tratamiento médico en el HPTP no está claramente establecido y no hay resultados concluyentes sobre los beneficios a largo plazo con los fármacos antirresortivos actualmente disponibles, tales como los estrógenos, los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM) o los bisfosfonatos<sup>4</sup>. En los pacientes que no son intervenidos se recomiendan controles periódicos mediante la determinación de la calcemia de forma semestral y de forma anual la cuantificación de creatinina sérica y la realización de una densitometría ósea en columna lumbar, cadera y radio<sup>1</sup>. La osteoporosis inducida por el HPTP puede controlarse con bisfosfonatos; sin embargo, estos fármacos no tienen efecto en la calcemia, la calciuria ni en las concentraciones séricas de paratirina (PTH). El raloxifeno y los estrógenos reducen la resorción ósea y la calcemia sin modificar la PTH a largo plazo<sup>5</sup>.

Los pacientes con hipercalcemia persistente después de una o varias intervenciones quirúrgicas constituyen un grupo de pacientes en los que sería muy recomen-

dable una opción farmacológica que pudiese controlar la hipercalcemia, la hipercalciuria y las concentraciones de PTH. Los calcimiméticos se pueden considerar hoy día como una potencial alternativa terapéutica médica en los pacientes que no cumplen criterios para cirugía paratiroidea o en los casos de HPTP persistente tras la cirugía.

Los calcimiméticos son una nueva clase de agentes farmacológicos que actúan directamente en el receptor sensible al calcio (CaSR), incrementando su sensibilidad al calcio extracelular. El CaSR fue clonado y caracterizado en 1993 a partir de glándulas paratiroides bovinas por Brown et al<sup>6</sup>. Este receptor está formado por 3 segmentos: el segmento N-terminal de localización extracelular, un dominio central constituido por 7 segmentos que atraviesan la membrana plasmática y un segmento intracitoplásmico C-terminal<sup>6</sup>. El dominio extracelular presenta un predominio de cargas negativas, por lo que es el encargado de unirse al calcio y otras moléculas con carga positiva. Este receptor actúa como un sensor de las concentraciones extracelulares de calcio en un gran número de tejidos, incluidas tanto las células paratiroides como las células C del tiroides, en las que participa en el control de la síntesis de la PTH y de la calcitonina<sup>7,8</sup>. En las glándulas paratiroides el CaSR permite a la célula detectar la concentración de calcio extracelular y traducir la señal al interior celular para regular la síntesis y liberación de PTH.

La acción de los calcimiméticos en el CaSR en las glándulas paratiroides se traduce en una disminución de la síntesis y la secreción de PTH. Hay 2 grupos de calcimiméticos con mecanismos de acción diferentes. Los calcimiméticos de tipo I son policationes orgánicas o inorgánicas que actúan como agonistas verdaderos del CaSR, es decir, producen su activación sin necesidad de que haya calcio extracelular<sup>6,9</sup>. Por el contrario, los calcimiméticos de tipo II actúan como moduladores alostéricos positivos del CaSR, en lugar de actuar como verdaderos agonistas<sup>10</sup>. Se trata de compuestos fenilalquilamínicos que inducen cambios conformacionales en el receptor, lo que incrementa su

Correspondencia: Dr. P. Iglesias.  
 Servicio de Endocrinología. Hospital General.  
 Ctra. de Avila, s/n. 40002 Segovia. España.  
 Correo electrónico: piglesias@hgse.sacyl.es

Manuscrito recibido el 17-7-2007 y aceptado para su publicación el 5-11-2007.

sensibilidad al calcio extracelular o a otros calcimiméticos de tipo I<sup>11</sup>.

Los estudios en animales de experimentación con los agentes calcimiméticos de primera –R-568, N-[1(R)-(3-metoxifenil)etil]-3-(2-clorofenil)-1-aminopropano– y segunda generación –clorhidrato de cinacalcet o AMG 073, (αR)-(-)-α-metil-N-[3-[3-trifluorometilfenil]propil]-1-naftalenemetanamina– han mostrado que estos compuestos producen una modificación alostérica, positiva y dependiente de la dosis, de la sensibilidad del CaSR al calcio extracelular. La consecuencia de esta acción es un descenso, también dependiente de la dosis, de la concentración sérica de PTH y del producto calcio por fósforo<sup>9</sup>. En cultivos de células renales embrionarias humanas, el cinacalcet aumentó la concentración citoplásmica de calcio<sup>9</sup>. Por otra parte, el cinacalcet inhibe también la hiperplasia de las glándulas paratiroides y disminuye las concentraciones de calcio y PTH en modelos murinos de insuficiencia renal crónica<sup>12</sup>, es decir, ejerce un efecto antiproliferativo en las células paratiroides.

En 1997 se comunicaron por primera vez los resultados de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de una dosis única del calcimimético R-568 en el metabolismo fosfocálcico en un grupo de 20 mujeres posmenopáusicas con HPTP leve<sup>13</sup>. La administración de este calcimimético provocó una inhibición, dependiente de la dosis, de la secreción de PTH, que se acompañó de una reducción de las concentraciones séricas de calcio iónico. Sin embargo, el desarrollo clínico de este calcimimético no continuó debido a que presentaba una biodisponibilidad baja y una variabilidad elevada individual y entre individuos. En 2003 se realiza otro estudio a corto plazo (15 días) con cinacalcet en un grupo de 22 pacientes con HPTP<sup>14</sup>. Los resultados de este estudio mostraron que el cinacalcet producía un descenso máximo de la concentración de PTH mayor del 50% tras 2-4 h de su administración. Las concentraciones de calcio se normalizaron durante 15 días. Posteriormente se estudiaron los efectos del cinacalcet en las concentraciones de calcio y PTH en pacientes con HPTP en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>15</sup>. Se analizó a 78 pacientes y se emplearon dosis de cinacalcet de 30 a 50 mg 2 veces al día. Tras una fase de titulación de dosis de 12 semanas, la eficacia se valoró durante un período de mantenimiento de 12 semanas y una fase de seguimiento de 28 semanas. Como objetivo primario se persiguió el logro de la normocalcemia (calcio ≤ 10,3 mg/dl), con al menos una reducción de 0,5 mg/dl de las concentraciones basales. Este objetivo primario se alcanzó en el 73% de los pacientes tratados con cinacalcet y sólo en el 5% de los tratados con placebo. La concentración de PTH se redujo el 7,6% en los pacientes tratados con cinacalcet, mientras que se incrementó en el 7,7% en los tratados con placebo. La

densidad mineral ósea no experimentó cambios con el tratamiento con cinacalcet<sup>15</sup>.

Recientemente hemos tenido la oportunidad de tratar con cinacalcet a 4 pacientes con HPTP persistente tras cirugía y criterios de cirugía paratiroidea tras la intervención<sup>16</sup>. Todos los pacientes fueron tratados con cinacalcet a la dosis de 30 mg/12 h vía oral durante 1 año. El tratamiento crónico con cinacalcet se acompañó de una reducción del calcio total y el calcio iónico y un incremento del fósforo sérico en todos los pacientes. Todos ellos presentaron una normalización del calcio total y el calcio iónico. Las concentraciones séricas de PTH disminuyeron en 3 de los 4 pacientes (el 1,7, el 12,7 y el 17,6%, respectivamente). La excreción urinaria de calcio mostró una clara reducción a los 12 meses en 3 pacientes (el 18, el 26,2 y el 32,7%, respectivamente). El cociente calcio/creatinina en orina de 24 horas mostró cambios en paralelo con la calciuria. Todos estos efectos se observaron a pesar de no conseguir la normalización de las concentraciones séricas de PTH. Por otro lado, las respuestas agudas de calcio y PTH a cinacalcet oral no parecen predecir los efectos crónicos de este fármaco en las concentraciones séricas y urinarias de calcio<sup>16</sup>.

Los datos obtenidos de nuestros pacientes confirman los observados en el estudio de Peacock et al<sup>15</sup> y muestran que el cinacalcet es capaz de reducir el calcio total y el iónico, esto indica la posibilidad de poder prevenir algunas de las complicaciones de la hipercalcemia crónica. Sin embargo, aunque la densidad mineral ósea no parece aumentar tras un año de tratamiento con cinacalcet<sup>15</sup>, sería necesario evaluarla a más largo plazo y después de conseguir un control adecuado de las cifras de PTH. En este momento no hay datos del efecto del cinacalcet a largo plazo en otras complicaciones relacionadas con el HPTP, como las fracturas, litiasis renal o enfermedad cardiovascular.

Se han estudiado también los efectos de los calcimiméticos en pacientes con HPTP con contraindicación para la cirugía o con hipercalcemia y elevación de PTH de forma persistente tras paratiroidectomía. En un estudio se logró una disminución del calcio sérico mayor de 1 mg/dl en 4 de 5 pacientes tras 16 semanas de tratamiento con cinacalcet<sup>17</sup>.

Un estudio multicéntrico ha demostrado que el cinacalcet a dosis elevadas, de 140 a 360 mg/día, es eficaz en la disminución de la hipercalcemia que presentan los pacientes con HPTP por carcinoma paratiroideo. Se consiguieron disminuciones de las concentraciones de calcio mayores de 1 mg/dl en 6 de 8 pacientes evaluables<sup>17</sup>. En otro estudio más amplio, realizado en 21 pacientes, se consiguió una reducción de las concentraciones de calcio de más de 1 mg/dl en el 71% de los pacientes tratados con cinacalcet a dosis variables (60 a 360 mg/día), después de una fase de titulación de dosis. En ese estudio las concentraciones medias de calcio se redujeron de 14,5 mg/dl a 12,4 mg/dl, aun-

que la disminución de la concentración de PTH fue más modesta<sup>18</sup>.

Las dosis de cinacalcet habitualmente empleadas en el HPTP en los estudios iniciales han oscilado en 30-50 mg/12 h por vía oral. Los escasos estudios clínicos disponibles hasta la fecha indican que el cinacalcet es bien tolerado por los pacientes con HPTP<sup>15-17</sup>. La frecuencia de efectos adversos suele ser similar al placebo. Los efectos adversos más habituales son los gastrointestinales (náuseas) y cefaleas<sup>15</sup>. La hipocalcemia es otro efecto adverso que puede presentarse de forma ocasional. Se trata mediante aporte de calcio y posterior ajuste de la dosis del calcimimético. Para detectar y tratar precozmente la hipocalcemia es recomendable controlar las concentraciones de calcio de forma semanal durante la fase de titulación de dosis. Otros efectos adversos descritos, y probablemente relacionados con el uso del cinacalcet, son las parestesias<sup>15-17</sup>. Estos efectos indeseables suelen ser leves y generalmente no obligan a suspender el tratamiento. En nuestra experiencia la tolerancia fue buena y no se evidenció hipocalcemia ni parestesias<sup>16</sup>.

En resumen, los escasos estudios realizados hasta ahora en pacientes con HPTP indican que los moduladores alostéricos del CaSR como el cinacalcet disminuyen las concentraciones de calcio y PTH en estos pacientes sin necesidad de cirugía, por lo que podrían convertirse en una alternativa farmacológica novedosa para el tratamiento de esta enfermedad en grupos seleccionados de pacientes. Algunos casos de especial interés para el tratamiento con estos nuevos agentes son los pacientes con hiperparatiroidismo recidivante o persistente tras cirugía, los pacientes con riesgo quirúrgico elevado y aquellos en los que la cirugía está contraindicada. En los pacientes con HPTP por carcinoma paratiroideo el cinacalcet ha resultado eficaz en algunos casos para el control de la hipercalcemia. La posibilidad de considerar tratamientos combinados con cinacalcet y bisfosfonatos o SERM parece una opción terapéutica potencialmente beneficiosa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N2-11.
- Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3114-21.
- Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism – an update. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:271-6.
- The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;11:49-54.
- Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:351-5.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;375:75-80.
- Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med.* 1999;106:238-53.
- Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) and its disorders. *Hormones (Athens).* 2002;1:10-21.
- Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308:627-35.
- Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics – following the calcium receptor. *Lancet.* 2005;365:2237-9.
- Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, Del Mar EG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:4040-5.
- Wada M, Nagano N, Furuya Y, Chin J, Nemeth EF, Fox J. Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000;57:50-8.
- Silverberg SJ, Bone HG III, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 1997;337:1506-10.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5644-9.
- Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135-41.
- Iglesias P, Ais G, González A, González A, Tajada P, García Arévalo C, et al. Acute and one-year effects of cinacalcet in patients with persistent primary hyperparathyroidism after unsuccessful parathyroidectomy. *Am J Med Sci.* 2008;335:114-4.
- Silverberg SJ, Fairman C, Bilezikian JP, Shoback DM, Rubin MR, McCary LC, et al. The effects of cinacalcet HCl (AMG 073) on serum calcium levels in patients with parathyroid carcinoma or recurrent primary HPT after PTX. *J Bone Miner Res.* 2003;18 Suppl 2:S171.
- Silverberg SJ, Rubin MR, Fairman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3803-8.