

❖ ORIGINAL

## Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.

### Use and effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.

Prado Mel E<sup>1</sup>, Gil López M<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Puerta del Mar, Servicio Andaluz de Salud. Cádiz, España.

<sup>2</sup>Médica Servicios Críticos y Urgencias, Hospital Nuestra Señora de la Merced, Servicio Andaluz de Salud. Osuna, Sevilla. España.

455

#### RESUMEN

**Objetivo:** describir la efectividad y seguridad de cinacalcet en situaciones reales así como la identificación de factores que puedan interferir en la eficacia del tratamiento con cinacalcet.

**Método:** estudio retrospectivo que evaluó el perfil de uso de cinacalcet durante 12 meses, en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica, durante el periodo de tiempo noviembre 2014 – marzo 2016. Se evaluó la eficacia de cinacalcet en un contexto real. Se valoró la incidencia de hipocalcemias como principal reacción adversa.

Fecha de recepción 03/03//2017 Fecha de aceptación 18/07/2017

Correspondencia: Laura M. Cifuentes

Correo electrónico: milena.cifuentes@udea.edu.co

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

**Resultados:** se estudiaron un total de 38 pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis. A los 12 meses cinacalcet logró controlar la paratohormona intacta (PTHi) del 58% de los pacientes. Se observó que los pacientes con niveles de PTHi al inicio del tratamiento > 800 pg/dl tenían mayor dificultad en alcanzar niveles inferiores a 250 pg/dl. Los niveles de calcio, fósforo y producto fosfocálcico se normalizaron en la totalidad de los pacientes estudiados a partir del 3 mes de tratamiento. En cuanto al perfil de uso de cinacalcet, al tercer mes de tratamiento el 50% de los pacientes estaban infradosificados.

**Conclusiones:** a pesar de que cinacalcet ha demostrado ser efectivo en la práctica real, el aumento de dosis según los niveles de PTHi no se realiza según las recomendaciones establecidas en la ficha técnica del medicamento. El seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes mejoraría los resultados de control de la PTHi y la efectividad del tratamiento.

456

**Palabras claves:** *hemodiálisis, hiperparatiroidismo secundario, farmacoterapia.*

**ABSTRACT**

**Objective:** To describe the effectiveness and safety of cinacalcet in real situations and to identify factors that may interfere with the effectiveness of cinacalcet treatment.

**Method:** It was carried out a retrospective study evaluating the usage profile of cinacalcet during 12 months in patients with secondary hyperparathyroidism to chronic renal failure during the time period November 2014 to March 2016. The efficacy of cinacalcet was evaluated in a real context. It was evaluated the incidence of hypocalcemia as the main adverse reaction.

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

**Results:** A total of 38 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism were studied. Over 12 months, cinacalcet was able to control PTHi in 58% of patients. Patients with PTH levels at baseline > 800 pg / dl had greater difficulty to reach levels below 250 pg / dl. The levels of calcium, phosphorus and phosphocalcic products were normalized in all studied patients after 3 months of treatment. Regarding the profile of cinacalcet use, at the third month of treatment 50% of the patients were under-treated.

**Conclusions:** Although cinacalcet has shown to be effective in the management of hyperparathyroidism, the increase of doses according to the levels of PTHi is not carried out according to the recommendations established in the summary of product characteristics. The pharmacotherapeutic follow-up of these patients would improve the results of PTHi and the effectiveness of the treatment.

**Key words:** *Hyperparathyroidism, Secondary, drug therapy, renal dialysis.*

457

**INTRODUCCIÓN**

El hiperparatiroidismo secundario representa una complicación grave de la insuficiencia renal crónica y constituye una de las formas más conocidas, aunque no la única, de alteración ósea asociada a la misma. La disminución de la función renal produce alteraciones metabólicas que dan lugar a la aparición de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH)<sup>1,2</sup>.

La farmacoterapia en el hiperparatiroidismo secundario a IRC tiene como objetivo mantener unos niveles de fósforo y producto fosfocálcico apropiados para evitar, en la

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

medida de lo posible, la calcifilaxis, conseguir controlar el nivel de PTH entre 150 - 300 pg/ml, y de esta manera evitar la paratiroidectomía, al mismo tiempo que reducir la morbimortalidad tanto por causas cardiovasculares como por otras causas. Los fármacos claves en el manejo del hiperparatiroidismo secundario a IRC son los quelantes del fósforo, la vitamina D y los fármacos calcimiméticos como el cinacalcet<sup>3,4</sup>.

Cinacalcet fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>5</sup> en octubre de 2004. Su comercialización ha supuesto un avance importante en el manejo del hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, cinacalcet es un medicamento que requiere titulación de la dosis y seguimiento de la misma a lo largo de los meses para conseguir un control eficaz del hiperparatiroidismo. La titulación de la dosis eficaz en los 3 primeros meses, la determinación de la PTHi cada 2-3 meses durante el seguimiento, el ajuste de la medicación concomitante como los quelantes y la vitamina D son factores dependientes de la efectividad de cinacalcet en el manejo del hiperparatiroidismo. Por otra parte, no es menos importante la parte subjetiva de este manejo farmacológico que recae principalmente sobre el paciente, hablamos de la adherencia al tratamiento y las medidas higiénico dietéticas.

La inclusión de cinacalcet en la guía farmacoterapéutica de nuestro hospital supuso cubrir un vacío terapéutico en aquellos pacientes con hiperparatiroidismo secundario, que no lograban controlarse con la terapia convencional (vitamina D, quelantes y restricción dietética). A pesar de que cinacalcet dotaba de alternativas terapéuticas a estos pacientes<sup>6,7,8,9</sup> el impacto económico que representaba la inclusión del fármaco en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital era importante. Por ello, cinacalcet se incluyó con una serie de criterios de uso. Según las directrices de la Comisión de

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

Farmacia y Terapéutica iniciarían tratamiento con cinacalcet aquellos pacientes con hiperparatiroidismo secundario a IRC que tuviesen una determinación de PTHi por encima de 300 pg/dl y episodios repetidos de hipercalcemia (>10 mg/dl) o un producto fosfo-cálcico (CaxP) permanentemente elevado por encima de 50-55. Todos los pacientes además debían estar tomando quelantes y vitamina D a dosis máximas toleradas. En caso de intolerancia a vitamina D y/o quelantes del calcio por hipercalcemia severa se debía usar una concentración de calcio baja en el líquido de diálisis. Para poder realizar un seguimiento de la utilización del fármaco se diseñó un impreso de dispensación de cinacalcet con el Servicio de Nefrología, el cual tenía un formato de tabla, donde mensualmente el nefrólogo iba rellenando los datos actualizados de los pacientes en tratamiento y los remitía a farmacia. Este impreso era revisado por el farmacéutico responsable para autorizar la dispensación mensual del medicamento a la unidad de hemodiálisis del paciente en cuestión.

459

El objetivo principal de este trabajo es describir la efectividad y seguridad de cinacalcet cuando es utilizado en situaciones reales. Y como objetivo secundario describir las desviaciones en la práctica real en el manejo del fármaco con respecto a las recomendaciones de utilización según ficha técnica.

**MÉTODO**

Estudio observacional descriptivo retrospectivo del perfil de utilización de cinacalcet, durante el periodo noviembre 2014 - marzo 2016.

Se incluyeron aquellos pacientes pertenecientes al Servicio de Nefrología con insuficiencia renal crónica en estadio 5, sometidos a hemodiálisis, que llevaran al

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

menos 12 meses en tratamiento con cinacalcet para el control de su hiperparatiroidismo secundario.

La recogida de datos se realizó a través de los impresos de dispensación de cinacalcet, en los cuales constaban los siguientes datos: niveles mensuales de fósforo, calcio, producto fosfo-cálcico, quelantes (tipo y dosis diaria), vitamina D (tipo y dosis), nivel de PTHi y dosis de cinacalcet prescrita.

Se creó una base de datos donde se recogieron variables: demográficas (sexo y edad), analíticas (producto fosfo-cálcico [24-55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> ], nivel de PTHi [12-72 pg/dl], calcio [8,5-10,4 mg/dl], fósforo [2,4-4,5 mg/dl]). Se recogieron los valores analíticos de los meses 0, 1, 2, 3, 6 y 12. Por otra parte se recogieron las dosis de cinacalcet, los quelantes y vitamina D o análogos prescritos durante los meses 1,2,3,6 y 12.

Se consideró que el tratamiento era efectivo cuando los niveles de PTHi disminuían por debajo de 250 pg/ml o en su defecto se producía una reducción de un 30% con respecto a los valores iniciales de PTHi y el producto fosfo-cálcico era menor de 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Se midió la efectividad a los 3 y 12 meses.

En cuanto a la seguridad, el parámetro que se evalúa es el número de episodios de hipocalcemia que se producen a lo largo de los 12 meses de tratamiento, definiéndose como hipocalcemia un nivel de calcio por debajo de 7,8 mg/d.

Para evaluar el perfil de utilización del fármaco se realizó una valoración, tomando como estándar la ficha técnica del medicamento, las recomendaciones de la CFyT y los ensayos clínicos pivotaes. Los puntos que se evaluaron fueron los siguientes:

- **Determinación de la PTHi mensual durante los 3 primeros meses de tratamiento y aumentos de dosis:** se contó el número de pacientes sin

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

determinación mensual de PTHi durante los tres primeros meses de tratamiento. Así como los cambios en las dosificaciones con respecto al mes anterior y su concordancia con los niveles de PTHi, entendiéndose como concordancia un aumento de dosis si la PTHi estaba por encima de 250 pg/dl o un mantenimiento de dosis si la PTHi era  $\leq$  a 250 pg/dl, y no concordancia si la dosis no aumentaba o disminuía con PTHi  $>$  250 pg/dl.

- **Ajuste de la dosificación en función de los niveles de PTHi a lo largo del estudio:** se estableció que estaban infradosificados los pacientes que a partir del tercer mes de tratamiento tenían una PTHi  $>$  250pg/dl, calcemia  $>$ 7.8 mg/dl y dosis inferior a 180 mg/dl.

**RESULTADOS****Eficacia**

Se incluyeron en el estudio un total de 38 pacientes, que llevaban al menos 12 meses en tratamiento en cinacalcet por hiperparatiroidismo secundario a IRC. La distribución por sexos fue homogénea, 21 hombres y 17 mujeres.

Sólo 5 pacientes de los estudiados tenían menos de 40 años, 11 tenían edades comprendidas entre los 41-60 años, 19 estaban entre los 61-80 años y, por último, 3 pacientes tenían más de 81 años.

Todos, antes de iniciar tratamiento con cinacalcet tenían niveles de PTHi superiores a 300 pg/dl, 25 pacientes presentaban valores de PTHi entre 300 y 1100 pg/dl, y 13 tenían niveles de PTHi superiores a 1100 pg/ml. La PTHi media al inicio fue de 1236 pg/ml.

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

Solo 1 paciente no tomaba quelantes, debido a que su producto fosfo-cálcico era bajo y además había sufrido episodios de acidosis metabólica, atribuida al uso de quelantes. Sevelamer fue el quelante con más presencia en los tratamientos de los pacientes tanto en monoterapia (15 pacientes) como asociado a sales cálcicas (19 pacientes).

De los 38 pacientes, 21 estaban recibiendo vitamina D, 19 de ellos por vía intravenosa los días de diálisis y el resto la tomaban vía oral diariamente. Los pacientes que no tomaban vitamina D estaban todos justificados por unas calcemias y/o CaxP altos que contraindicaban su administración.

El valor medio de calcemia de nuestra muestra antes de iniciar el tratamiento con cinacalcet fue de 9,64 mg/dl. Los niveles medios de fósforo y productos fosfo-cálcicos al inicio fueron elevados, 5,78 y 55,34 mg/dl, respectivamente, existiendo gran variabilidad entre los diferentes pacientes. Por ello son más útiles las medianas y moda para estos dos últimos parámetros (tabla 1).

462

	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Ca inicial	9,642	9,700	8,9	8,0	12,1	0,7228
P inicial	5,78	5,65	6,0	3,0	11,0	1,638
CaxP inicial	55,340	53,660	47,0	26,0	133,0	18,0376

**Tabla 1:** Datos descriptivos de los niveles medios de Calcio inicial (**Ca inicial**), Fósforo inicial (**P inicial**) y Producto fosfo-cálcico inicial (**CaxP inicial**).



**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

Todos los pacientes iniciaron cinacalcet a dosis de 30 mg una vez al día durante el primer mes. Las dosis medias de cinacalcet prescritas a lo largo de los tres primeros meses de tratamiento, los niveles medios de PTHi y calcio sérico, se recogen en la tabla 2.

	Dosis media de Cinacalcet (mg)	Nivel medio de Calcio (mg/dl)	Nivel medio de PTHi (mediana) (pg/dl)
Mes 1	30	8,82	866,88 (765,80)
Mes 2	30,78	8,53	740,48 (603,70)
Mes 3	33,15	8,78	763,95 (532)

**Tabla 2:** Dosis media de cinacalcet en los 3 primeros meses de tratamiento

Después del tercer mes de tratamiento, 19 pacientes continuaban con niveles de PTHi por encima de 500 pg/dl, la dosis máxima de cinacalcet prescrita fue 60 mg al día, más del 60% de los pacientes continuaban con 30 mg al día. 6 pacientes disminuyeron sus niveles de PTHi por debajo de 250 pg/dl. Por otra parte, hubo 2 pacientes con dosis menores de 30 mg al día, teniendo niveles de PTHi por encima de 250 pg/ml y niveles de calcio dentro de la normalidad (8 y 9 mg/dl). Los pacientes con dosis de menos de 30 mg al día, tomaban cinacalcet en días alternos o determinados días de la semana, esta dosificación estuvo justificada por intolerancia digestiva al tratamiento con cinacalcet (náuseas/vómitos). De los 24 pacientes que tomaban 30 mg al día, 10 tenían la PTHi por encima de 250 pg/ml. Los pacientes que tomaban 60 mg al día, sólo 2 tenían niveles de PTHi por debajo de 250pg/dl .

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

La efectividad del tratamiento a los tres meses, se observó en 17 pacientes. Entendiéndose como efectividad la disminución de la PTHi por debajo de 250 pg/ml o en su defecto haber sufrido una disminución de la PTHi del 30% con respecto al inicio del tratamiento.

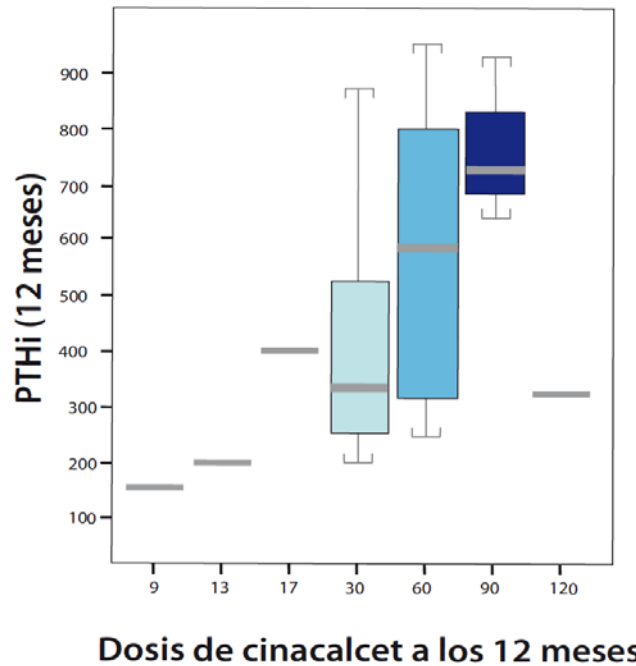
En los datos que se obtienen tras el 6º mes de tratamiento, se observa como los pacientes que estaban en tratamiento con cinacalcet 60 y 90 mg, presentaban unas medianas de PTHi de 900 pg/dl y 1050 pg/dl, respectivamente, incluso se puede ver un paciente con PTHi por encima de 2000 pg/dl y dosis de cinacalcet 90 mg. También observamos que ningún paciente había alcanzado la dosis máxima (180 mg/d). El 21% de los pacientes consiguieron mantener los niveles de PTHi <250 pg/ml después del 6º mes de tratamiento. La media de PTHi se situó en 669 pg/ml.

Se calculó la eficacia de cinacalcet a los 12 meses, observando que había sido efectivo en 22 pacientes del total. Por otra parte, la mediana de PTHi en los pacientes donde cinacalcet había resultado efectivo fue de 311,50 pg/dl. Lo que nos dice que aunque el tratamiento había sido efectivo, la PTHi de algunos pacientes aún superaban los 300 pg/dl (Gráfico 1).

Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL



**Gráfico 1:** Box-plot. Distribución de los pacientes en función de los niveles de PTHi y la dosis de cinacalcet a los doce meses de tratamiento.

\* PTHi (12 meses), nivel de Paratohormona intacta a los 12 meses de estar en tratamiento con cinacalcet.

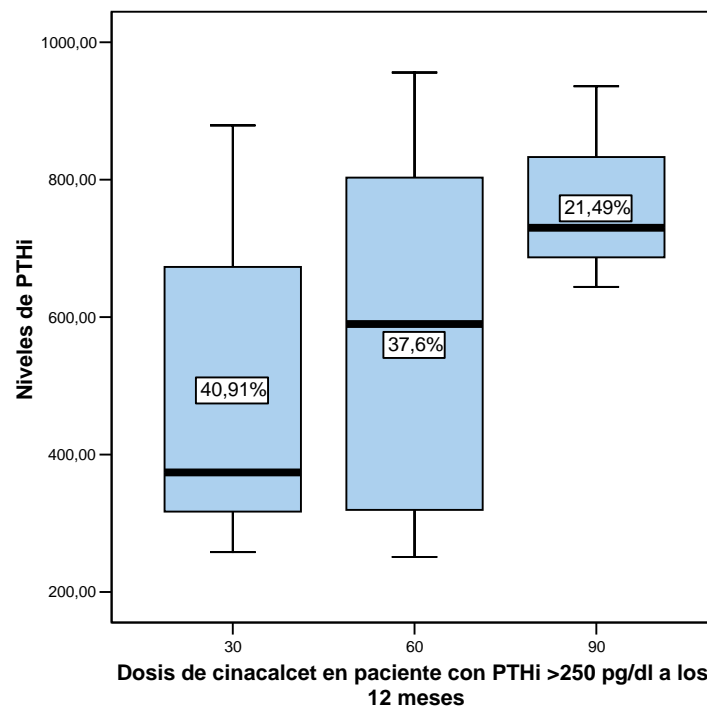
En el gráfico también podemos observar que existían 3 pacientes con dosis de cinacalcet diaria inferior a 30 mg, 2 de ellos presentaban un nivel de PTHi <250 pg/dl, sin embargo el otro tenía una PTHi en 400 pg/dl. También podemos observar en el gráfico como la mayor parte de los pacientes que toman una dosis diaria de 30 mg, presentan niveles de PTHi entre 250 pg/dl y 500 pg/dl, existiendo algún caso con niveles próximos a 900 pg/dl. Los pacientes con dosis de 60 mg y 90 mg son los que presentaban niveles de PTHi mas altos, con unos valores que se encontraban dentro de

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

los 300-1000 pg/dl, después de un año de tratamiento. Solo un paciente tomaba 120 mg de cinacalcet al día presentando un valor de PTHi de 320 pg/dl.



466

**Gráfico 2:** Box-plot. Pacientes con PTHi > 250 pg/dl en el 12 mes de tratamiento

(Análisis de subgrupo: se estudian los pacientes que mantienen PTHi > 250 pg/dl después de 12 meses de tratamiento. El 40,91% mantiene dosis de 30 mg (Mediana PTHi: 390 pg/dl), el 37,6% mantiene dosis de 60 mg (Mediana PTHi: 593 pg/dl), y el 21,49% mantiene 90 mg al día de cinacalcet (Mediana PTHi: 760 pg/dl)).

Se aislaron por otra parte los datos de los pacientes que al inicio del tratamiento presentaban una PTHi por encima de 800 mg/dl, para hacer un análisis de subgrupo, y se vio como solo un 13% de ellos conseguían un nivel de PTHi por debajo de 250 pg/dl a los 12 meses de tratamiento. Sin embargo el 100% de ellos consiguieron disminuir los niveles de PTHi por encima del 30% con respecto al nivel inicial.

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

Se realizó otro análisis de subgrupo, seleccionando a los pacientes que no habían disminuído su PTHi por debajo de 250pg/dl en el mes 12 (Gráfico 2). Había un total de 21 pacientes que tenían la PTHi por encima del nivel objetivo, la mayoría de los pacientes tomaban entre 30-60 mg al día. Ningún paciente alcanzó, durante los 12 meses de estudio, los 180 mg al día.

También se estudió como afectaba el tratamiento con cinacalcet a los demás parámetros analíticos, como el calcio, fósforo y producto fosfo-cálcico. Se observó que los niveles de calcio y fósforo conseguían normalizarse al tercer mes de tratamiento y permanecían constantes a lo largo de tiempo (Gráfico 3).

**Seguridad**

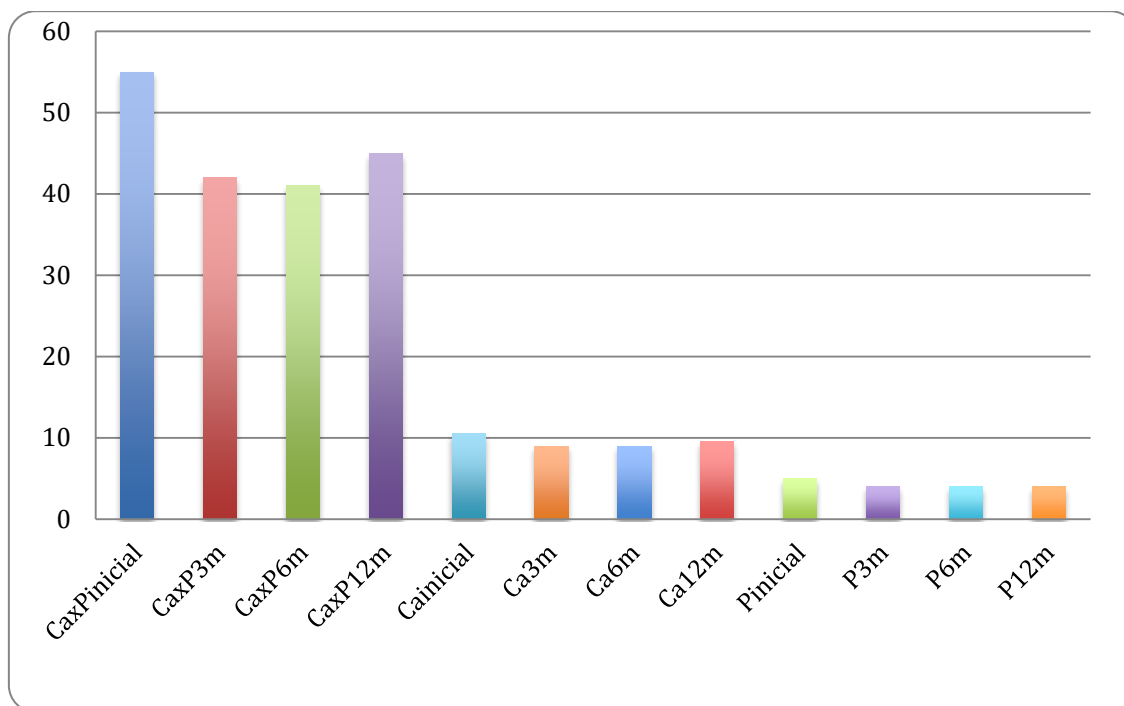
Como parámetro de seguridad se estudiaron los casos de hipocalcemia a lo largo de los 12 meses de estudio.

Los casos de hipocalcemia ( $Ca < 7.8$  mg/dl), fueron más frecuentes en los primeros meses. Se registraron en total 22 hipocalcemias, de las cuales 20, se dieron en los 6 primeros meses de tratamiento. Se relaciona con una adaptación metabólica provocada por el medicamento. No se suspendió ningún tratamiento a causa de la hipocalcemia.

Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL



**Gráfico 3:** Evolución de los niveles de CaxP, Ca y P durante el tratamiento.

**CaxP inicial:** producto fosfo-cálcico al inicio del tratamiento con cinacalcet, **CaxP3m, CaxP6m, CaxP12m:** producto fosfo-cálcico a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. **Cainicial:** nivel de calcio sérico al inicio de tratamiento con cinacalcet. **Ca3m, Ca6m, Ca12m:** nivel de calcio sérico a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. **Pinicial:** nivel de fósforo sérico al inicio de tratamiento con cinacalcet. **P3m, P6m, P12m:** nivel de fósforo sérico a los 3, 6 y 12 meses respectivamente.)

**Perfil de utilización del fármaco**

- **Determinación de PTHi mensual durante los 3 primeros meses de tratamiento y aumentos de dosis:** después del primer mes de tratamiento no se determinó la PTHi a 3 pacientes, sólo se aumentó la dosis a 60 mg a un paciente, quedando el resto con 30 mg al día con una media de PTHi de 866,88 pg/dl. En el segundo mes no se le realizó la determinación a 4

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

pacientes, se le incrementó la dosis de cinacalcet a 3 pacientes, de 30 a 60 mg al día, y en el tercer mes la determinación PTHi se obvió en 1 paciente, se disminuyó a dosis inferiores a 30 mg al día a 3 pacientes, 1 por alcanzar efectividad del tratamiento y 2 por hipocalcemia. A 5 pacientes se les aumentó la dosis de 30 mg a 60 mg al día. La PTHi media en el tercer mes fue de 763,95 pg/ml. Al final del tercer mes de tratamiento la concordancia entre la dosificación y el nivel de PTHi estuvo en 16,22%.

- **Ajuste de la dosificación en función de los niveles de PTHi:** al final de los 3 meses de tratamiento había 19 pacientes con PTHi > 250 pg/dl, calcemia > a 7,8 mg/dl y dosis de cinacalcet < 180 mg/d, por lo que el porcentaje de infradosificación del estudio se situó en el 50%.

**DISCUSIÓN**

469

Cinacalcet vino a cubrir un vacío terapéutico bastante importante como era el control del hiperparatiroidismo cuando las terapias convencionales con quelantes y vitamina D habían fracasado o no lograban alcanzar el control paratiroideo. Los datos presentados en el estudio confirman que cinacalcet contribuye, de manera importante, al control del hiperparatiroidismo cuando se utiliza en combinación con la terapia convencional (quelantes y vitamina D).

El objetivo fundamental de nuestro estudio no ha sido evaluar la eficacia de la molécula, ya demostrada sobradamente, sino evaluar la eficacia del medicamento en nuestro entorno real no ideal, en primer lugar porque las características de los pacientes de nuestro trabajo difieren en gran medida de los pacientes descritos en los diferentes estudios<sup>6,7,8</sup> que evalúan la eficacia de Cinacalcet. Por una parte, nuestros

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

pacientes presentaban al inicio del tratamiento con cinacalcet una PTHi media de 1064 pg/dl mientras que en los estudios pivotaes la PTHi media era inferior a 700 pg/dl. En el estudio OPTIMA<sup>6</sup>, concretamente, se incluyeron pacientes con un nivel medio de PTHi de 505 pg/ml. Por otra parte, la edad media de nuestra población de estudio estaba en 60 años con pacientes que pasaban de los 80 años mientras que las poblaciones estudiadas en los estudios pivotaes de cinacalcet así como en la mayoría de los estudios ya referenciados, las edades medias estaban en torno a los 55 años con edades máximas de 70 años. Sin embargo aún teniendo nuestro estudio condiciones menos favorables para demostrar la efectividad de cinacalcet conseguimos que el tratamiento fuese efectivo en 17 pacientes (44,16%) tras 3 meses de tratamiento, presentando similares porcentajes que en los estudios de Lindberg<sup>6</sup> y Block<sup>7</sup>.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio para comparar la efectividad de cinacalcet fue la falta de adherencia por parte del Servicio de Nefrología al protocolo de la CFyT, y a la ficha técnica<sup>5</sup> del medicamento a la hora de realizar el ajuste de dosis en función de los niveles de PTHi. Por esta razón pensamos que la eficacia al tercer mes podría haber sido mayor si se hubiesen seguido las indicaciones establecidas en la ficha técnica del medicamento. En los estudios tomados como referencia<sup>7,8,9,10</sup>, las dosis de cinacalcet se fueron aumentando cada 4 semanas durante los 3 primeros meses, siempre que los niveles de PTHi estuvieran por encima de 250pg/ml y que la calcemia no fuese menor de 7,4 mg/dl, tal como indica la ficha técnica del medicamento. En nuestro trabajo la media de PTHi después del tercer mes de tratamiento estaba en 763,9 pg/ml, la calcemia en 8,78mg/dl y la dosis media en 33,15 mg, con lo que podemos deducir que había un alto porcentaje de pacientes susceptibles de un aumento de dosis. Es bastante probable que esta sea la causa de



**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

que solo el 16% de los pacientes consiguieran reducir su PTHi por debajo de 250pg/dl a los tres meses de tratamiento. El hecho de fijar como nivel objetivo de PTH 250pg/dl fue porque en el estudio mas importante que permitió la comercialización de cinacalcet se establecía esta cifra como umbral<sup>7</sup> de efectividad. Si comparamos nuestros resultados a los 6 y 12 meses con los resultados descritos en la literatura científica, seguimos viendo como los resultados de los ensayos clínicos publicados son superiores a los nuestros, en cuanto a alcanzar el nivel de PTHi < 250pg/ml. Sin embargo, la realidad es que la PTHi media fue disminuyendo a lo largo de los meses, situándose a los 12 meses en 462 pg/ml, lo que supone una diferencia de -774 pg/ml. Es por ello, que cuando en nuestro trabajo se evaluó la efectividad (PTHi<250pg/dl o <30% PTHi inicial) del tratamiento, los porcentajes aumentarían considerablemente, dando a los 12 meses un resultado próximo al 60%, el mismo valor que publica Block et al<sup>7</sup>.

También en nuestro trabajo pudimos comprobar como cinacalcet mejora los niveles del calcio, fósforo y producto fosfo-cálcico<sup>10</sup>, normalizándose desde el tercer mes y permaneciendo estables a lo largo del tratamiento, como queda reflejado en otros estudios<sup>11</sup>.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que centramos la seguridad del fármaco en la incidencia de hipocalcemias y es probable que los efectos digestivos, como náuseas y/o vómitos de cinacalcet sean responsables de la falta de aumento de dosis en algunos casos o de falta de adherencia y abandono en otros. Estos efectos están reportados en los estudios de Lindberg<sup>6</sup> y Block<sup>7</sup> con una retirada del estudio del 9% y 5% respectivamente. Teniendo en cuenta que nuestra población era de mayor edad,

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

en su mayoría y polimedicaada en su totalidad, la prevalencia de efectos secundarios también podría haberse visto aumentada.

Por último comentar que a la eficacia o no de cinacalcet hay que añadirle la importancia del paciente y no de la enfermedad. El paciente con enfermedad renal es un paciente polimedicaado con muchas restricciones de vida por la diálisis y limitaciones dietéticas, la adherencia farmacológica<sup>12</sup> de estos pacientes se sitúa entre el 30-50%, siendo este otro factor limitante de la efectividad del cinacalcet. Existen datos mas que suficientes que aseguran que programas de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con IRC que toman cinacalcet mejoran la adherencia<sup>13</sup>, la eficacia, disminuyen los problemas relacionados con los medicamentos<sup>14</sup> y reduce los costes sanitarios<sup>15</sup> asociados a la morbilidad de estos pacientes. En los últimos años se han publicado revisiones<sup>16, 17</sup> que ponen de manifiesto que si bien es cierto que cinacalcet reduce los niveles de PTHi disminuyendo la incidencia de paratiroidectomía, el tratamiento con cinacalcet no ha demostrado disminución en la mortalidad ni por causas cardiovasculares ni por otras causas y a cambio tenemos a una población expuesta a hipocalcemias, náuseas y/o vómitos, por lo que es fundamental establecer una buena relación beneficio riesgo en el tratamiento, a través del seguimiento farmacoterapéutico.

En 2005, el grupo de farmacia especializada en nefrología, de la Escuela de Farmacia de Albania, Nueva York, publicó unas guías de práctica clínica<sup>1</sup> en colaboración con la Fundación Nacional de Nefrología (K/DOQI), con el objetivo de implicar al farmacéutico clínico en el manejo del paciente con insuficiencia renal crónica, haciendo especial hincapié en la necesidad de un acercamiento multidisciplinar para la optimización de la

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

terapia en pacientes con esta enfermedad. En nuestro trabajo se pone de manifiesto la necesidad de establecer mecanismos de colaboración activa en el manejo del tratamiento de estos pacientes por parte del farmacéutico de hospital para mejorar la utilización de cinacalcet, los resultados en salud y la eficiencia del sistema.

**CONCLUSIONES**

Cinacalcet ha demostrado ser efectivo en el control del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica. Ha resultado ser un fármaco seguro en cuanto a la incidencia de hipocalcemia, ante la falta de notificaciones o suspensiones de tratamiento por esta causa. Cinacalcet se ha relacionado durante el estudio con un mejor control del producto fosfo-cálcico. Sin embargo, la dificultad en el manejo de la farmacoterapia del paciente con insuficiencia renal crónica junto con la necesidad de ajustar adecuadamente la dosis de cinacalcet en función de los niveles de PTHi hace necesario la implicación del farmacéutico para mejorar la efectividad y eficiencia del tratamiento, así como la dotación de recursos humanos suficientes para poder desarrollar programas de seguimiento farmacoterapéutico que optimicen los recursos y los resultados en salud.

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Rodríguez García M, Santamaria Ruíz de Azúa I, Cannata Andía J. Avances en la etiopatogenia y en el manejo del hiperparatiroidismo secundario. Reemo. 2002;11(4):133-4.
2. Rodríguez MD. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH. Nefrología. 1995;15(supl1): 25-30.
3. Rodríguez M, Rodríguez-Ortiz ME. Advances in pharmacotherapy for secondary hyperparathyroidism. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(11):1703-16
4. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, LIU W, Coburn JW. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2000; 58:436-45.
5. EMA. Informe EPAR: Scientific discussion: Mimpara®. Consultado el 10 de septiembre 2016. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000570/WC500028898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000570/WC500028898.pdf)
6. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Sprague SM, Blaisdell PW et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroids hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2003; 63:248-54.
7. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med. 2004; 350:1516-25.
8. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, Von Albertini B et al. The OPTIMA Study: Assesing a New Cinacalcet (Sensipar/mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(1):36-45.
9. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 1017-24.
10. Ohashi N, Uematsu T, Nagashima S, Kanamaru M, Togawa A, Hishida A et al. The calcimimetic agent KRN 1493 lowers plasma parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in patients with chronic renal failure on haemodialysis both on the day of haemodialysis and on the day without haemodialysis. Br J Clin Pharmacol. 2004; 57(6): 726-34.
11. Strippoli GFM, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006, Issue 4. Art. No.: CD006254. DOI: 10.1002/14651858.CD006254.
12. Leggat JE. Psychosocial factors in patients with chronic kidney disease: Adherence with Dialysis: A Focus on Mortality Risk. Semin dial. 2005;18(2):137-41.
13. Ognà VF, Pruijm M, Zwiackner C, Wuerzner G, Tousset Eric, Burnier M. Clinical Benefits of an Adherence Monitoring Program in the Management of Secondary

**Utilización y efectividad de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a hemodiálisis.**

Prado Mel E, Gil López M.

❖ ORIGINAL

- Hyperparathyroidism with Cinacalcet : Results of a Prospective randomized Controlled Study. *Biomed Research International*. 2013; doi:10.1155/2013/104892
14. Chemello C, Aguilera M, Calleja-Hernández MA, Faus MJ. Efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hiperparatiroidismo secundario tratados con cinacalcet. *Farm Hosp*. 20012; 36(5):321-27.
  15. Lee A, Song X, Khan I, Belozeroff V, Goodman W, Fulcher N. Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis. *J Med Econ*. 2011; 14(6):798-804.
  16. Sekercioglu N, Busse JW, Sekercioglu MF, Agarwal A, Shaikh S, Lopes LC et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren fail*. 2016; 38(6):857-74.
  17. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD006254. doi: 10.1002/14651858.CD006254
  18. Bailie GR, Massry SG. Clinical Practice for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(12):1687-1707.