

LOS CALCIMIMÉTICOS.

José Gregorio Hervás Sánchez.

La osteodistrofia renal y el hiperparatiroidismo secundario son una de las complicaciones más frecuentes de la insuficiencia renal crónica (1, 2). La patogenia de éste último en la insuficiencia renal avanzada es multifactorial, incluyendo disturbios en la secreción de PTH por las células de las glándulas paratiroides, alteraciones en el control de la transcripción genética de la pre-pro-PTH, perturbaciones en la síntesis de la PTH y desordenes que conducen a la proliferación celular y a la hiperplasia de las glándulas paratiroides (3). Todo lo cual explica que uno de los hallazgos característicos de éstos pacientes sea los niveles aumentados de la PTH de manera persistente (3). Además, en los pacientes que reciben hemodiálisis, hay evidencias histológicas de hiperparatiroidismo secundario en casi la mitad de los casos cuando se estudian mediante biopsia ósea (4).

El enfoque tradicional del tratamiento se viene basando en tres pilares fundamentales: control de la retención de fosfato, mantenimiento de unos niveles adecuados de calcio sérico y administración de derivados de la vitamina D (5). El empleo de éstos últimos, singularmente del Calcitriol endovenoso, es un tratamiento capaz de suprimir la secreción de PTH y lograr un buen control de los pacientes siempre que se sigan estrictos protocolos de tratamiento (6). Pero también hay casos que representan formas más resistentes de

Hiperparatiroidismo: algunos de los cuales pueden controlarse con altas dosis de Calcitriol, (7) mientras que otros tenemos que considerarlos refractarios a dicha terapia (8). En cualquier caso, el aumento de los niveles de Calcio y/o Fósforo séricos es muy frecuen-

te imponiendo serias limitaciones a éstos tratamientos.

Por todo ello es de considerable interés el desarrollo de compuestos farmacológicos que sean capaces de controlar el exceso de secreción de PTH pero sin que se produzcan aumentos de los niveles de calcemia y/o fosforemia. Distintas investigaciones llevadas a cabo en los últimos años nos abren nuevas oportunidades en ésta dirección (9).

En 1993, BROWN y colaboradores, clonaron y caracterizaron un receptor calcio-sensible en las glándulas paratiroides bovinas (CaSR) (10) el cual es uno de los primeros ejemplos de proteína-G-acoplada que funciona como receptor de superficie celular, presente en los mamíferos y que tiene la particularidad de reconocer iones inorgánicos. El CaSR juega un papel crucial en los procesos de transporte de los iones divalentes a distintos niveles (11). Además de en las glándulas paratiroides ha sido aislado en tiroides, riñón, hueso y encéfalo (10, 11). El receptor no es muy específico con respecto al estímulo y no sólo es activado por el calcio sino también por el magnesio, gadolinium, aluminio (12), neomicina y gentamicina. Alguno de los efectos nefrotóxicos de los aminoglucósidos se piensa que podrían estar mediados por el receptor de calcio. (10).

Para nuestro propósito nos interesa fijar la atención, sobre todo, en su localización en la membrana de las células paratiroides, donde intervienen en la regulación de la liberación de PTH en el torrente circulatorio. Su expresión en la superficie de éstas células representan el principal "sensor" de que disponen las glándulas paratiroides para detectar el calcio iónico del espacio extracelular (11). Esto quiere decir que el CaSR es el mecanismo a nivel molecular por el que las glándulas paratiroides detectan los cambios en la concentración de calcio iónico en la sangre y modu-

lan minuto a minuto la secreción de PTH en la circulación (5). En las paratiroides hiperplásicas de las ratas urémicas la expresión del receptor del calcio está disminuida. Aunque desconocemos si ello se debe al estado urémico per se (10, 13).

Entonces, en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal, sabemos que está disminuida la expresión de los receptores de vitamina D (VDR), a lo que ahora hay que añadir que también lo está la expresión de los receptores (CaSR) en el tejido paratiroideo, y que ambas anomalías, es probable que conjuntamente, sean responsables del exceso de secreción de PTH (5).

El interés que el receptor del calcio ha despertado recientemente entre los nefrólogos arranca de los trabajos de NEMETH y colaboradores con su comunicación acerca de compuestos de pequeño peso molecular, llamados calcimiméticos, capaces de activar de forma selectiva y potente a los receptores de calcio de las glándulas paratiroides (14, 15).

Los agentes calcimiméticos son pequeños compuestos orgánicos que aumentan el nivel de activación, y por tanto mejoran la sensibilidad, del CaSR para el calcio iónico extracelular, mediante lo cual, disminuyen la liberación de PTH por parte de las células de las paratiroides. El mecanismo de acción es muy interesante ya que éstos compuestos no interactúan directamente con el lugar donde se acopla el calcio en el receptor, sino que causan una modulación que se denomina alostérica, aumentando la afinidad del calcio y produciendo un desplazamiento de la curva dosis-respuesta a la izquierda (10). El tiempo para producir el efecto es de minutos u horas. Estas propiedades son muy diferentes a las de la vitamina D y sus derivados, que modifican la secreción de PTH en muchas horas o días y que producen elevación de los niveles de calcio sérico (5).

En definitiva los agentes calcimiméticos al aumentar la sensibilidad del CaSR para el calcio extracelular, producen una menor secreción de PTH para cada nivel de calcemia. Y además ésta menor secreción de PTH, por ser debida a la activación directa del CaSR, no va precedida por un aumento de los niveles de calcio extracelular. Incluso, se produce una típica disminución de los niveles de calcio sérico cuando se administran los calcimiméticos tanto a los animales de experimentación como a los humanos, y ello probablemente sea debido a cambios en la excreción renal y/o posibles alteraciones en el flujo de calcio entre el hueso y el espacio extracelular (5).

Estos hechos, inducen a pensar que sea posible un

tratamiento con la finalidad de disminuir los niveles tanto de PTH como de calcio, en pacientes con hipercalcemia y exceso de secreción de PTH, en los cuales sabemos que la administración de derivados de la vitamina no producen un resultado satisfactorio.

El primer agente calcimimético del que tenemos evidencias

experimentales y clínicas es el denominado R-568. Se ha visto que es capaz de disminuir los niveles séricos de la PTH y mejorar las lesiones histológicas de osteitis fibrosa en ratas con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo secundario (16). E igualmente es capaz de prevenir la hiperplasia de las glándulas paratiroides en animales urémicos (5). En un estudio preliminar en pacientes en hemodiálisis, diseñado para detectar la respuesta aguda, es decir a las 24 y 48 horas de la administración del fármaco, se pudo observar una supresión aguda de la PTH circulante. Este efecto inhibitorio fue independiente de la dosis, ocurría alcanzando su máximo entre 1-2 horas de la ingestión y no se influía por la hemodiálisis. Por su parte el calcio iónico disminuía en algunos pacientes, especialmente al segundo día de la administración (8). En otro estudio (17), GOODMAN, evaluó la respuesta de 16 pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo de moderado a severo, que fueron tratados durante 15 días con 100mg de R-568 por vía oral. Se produjo una reducción importante y rápida de los niveles de PTH, siendo superior al 75 % dos horas después de la dosis inicial. Luego aumenta de forma gradual pero permaneciendo por debajo de los niveles pre-tratamiento al segundo día de la administración de la dosis. Los niveles de PTH permanecieron en límites inferiores a los basales durante los quince días del tratamiento. El calcio iónico disminuye progresivamente durante las 24 horas que siguen al primer día del tratamiento. En 7 pacientes tuvo que interrumpirse el tratamiento por hipocalcemia, la mayoría de las veces sintomática. La conclusión principal del estudio es que éste agente calcimimético podría ser particularmente efectivo, en el control de la secreción excesiva de PTH en aquellos pacientes con hiperparatiroidismo severo y niveles aumentados de calcio sérico en los que los derivados de la vitamina D está contraindicada. Por último, los mismos autores señalan, que desafortunadamente el R-568 tiene una biodisponibilidad muy baja y su metabolismo es muy variable, por lo que es necesario estudiar otros calcimiméticos con acciones biológicas similares pero un mejor perfil farmacocinético (5).

Los mismos autores han comunicado después sus hallazgos con un nuevo calcimimético denominado

AMG 073. En un estudio a corto plazo, de 8 días de duración, realizado en 30 pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo moderado/severo, utilizando una dosis oral de 10, 25 ó 50 mg por día, se observaron disminuciones de la PTH entre 25-40 %, del calcio sérico total entre el 5-10 % y del fósforo sérico del 25 % (18). Y en otro estudio del mismo grupo, basado en 77 pacientes en hemodiálisis, con una PTH >300 pg/ml y un seguimiento de 18 semanas (12 semanas de ajuste y 6 semanas de dosis constante) que alcanzan un máximo de 50 mg, se obtienen disminuciones de >30 % en los niveles de PTH en un 38 % de los pacientes que recibieron el AMG 073 mientras que una reducción similar se produjo sólo en el 7 % de los pacientes tratados con placebo. El calcio disminuyó un 6 % así como también hubo una reducción del fósforo y del producto Ca x P, en los pacientes bajo tratamiento en contraste con lo que ocurre con el grupo placebo (19). Estos datos son muy sugerentes de que se trata de un producto de gran interés en la clínica por sus excelentes efectos biológicos sin grandes efectos secundarios.

Recientemente, en el Congreso de la Asociación Americana de Nefrología, Octubre del 2001, se han presentado dos nuevos trabajos utilizando el AMG 073, que parecen corroborar los hallazgos antes expuestos. En uno de ellos (20), encabezado por DRUEKE, presenta tres estudios, de centros europeos y americanos, entre los cuales han podido reunir a 215 pacientes en hemodiálisis. La PTH media inicial fue de 636 pg/ml, los pacientes fueron tratados con dosis máximas de 50 mg en dos de los estudios, y de 100 mg en el estudio restante. El seguimiento com-

prende las primeras 12 semanas del tratamiento. Los resultados muestran reducciones medias de la PTH de entre el 20-33 % en el grupo tratado frente a un aumento del 16 % en el placebo. Y el producto Ca x P disminuye un 7.1 % en los tratados y aumenta un 14.3 % en el grupo placebo. En el otro estudio (21), encabezado por QUARLES, también prospectivo, doble ciego, de 71 pacientes en hemodiálisis, con PTH > 300 pg/ml, fueron randomizados para recibir oralmente 25 mg que se va aumentando hasta un máximo de 100 mg diarios (12 semanas de ajuste de dosis y 6 semanas dosis fija) del agente AMG 073 según respuesta y perfil de seguridad o bien placebo. Se comprobó una disminución de la PTH superior al 30 % que estaba presente en el 83 % de los pacientes tratados. Del mismo modo se encontraron reducciones del calcio sérico y del producto Ca x P en los tratados.

En síntesis, los calcimiméticos abren una nueva perspectiva en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal terminal, y seguramente, llegarán a ser el tercer pilar de la terapéutica de éstos pacientes, junto a los quelantes del fósforo y los derivados activos de la vitamina D. El primero de éstos nuevos agentes, aún sometido a estudios en fase III, y no comercializado, que parece destacarse tanto por su eficacia como por su amplio margen de seguridad y buena tolerancia es el AMG 037. Estamos todavía pendientes de una serie de estudios en marcha, que si confirman los datos de que disponemos hasta ahora, éste nuevo fármaco, sin duda, vendrá a significar un gran avance en el manejo clínico de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- MALLUCHE, H. y FAUGERE, M-C: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist.- *Kidney Int.* 38: 193-211, 1990.
- 2.- LLACH, F. y BOVER, J: Renal osteodystrophy, in *The Kidney* (vol II), ed. BRENNER BM, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, pp 2187-2273.
- 3.- SLATOPOLSKY, E. y DOMEZ, J.A.: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism.- *Am. J. Kidney Dis.* 23: 229-236, 1994.
- 4.- SHERRARD, D.J.; HERCZ, G.; PEI, Y.; MALONEY, N.; GREENWOOD, C.; MANUEL, A.; SAIPHOO, C.; FENTON, S.S. y SEGRE, G.V.- The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder. - *Kidney Int.* 43: 436-442, 1993.
- 5.- GOODMAN, W.G.- Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism.- *Kidney Int.* 59: 1187-1201, 2001.
- 6.- SCHÖMIG, M. y RITZ, E.- Management of disturbed calcium metabolism in uremic patients: 1. Use of vitamin D metabolites.- *Nephrol. Dial. Transplant.* 15(Suppl. 5): 18-24, 2000.
- 7.- LLACH, F.; HERVÁS, J.G. Y CEREZO, S.- The importance of dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with severe hyperparathyroidism.- *Am. J. Kidney Dis.* 26: 845-851, 1995.
- 8.- ANTONSEN, J.E.; SHERRARD, D.J. y ANDRESS, D.- A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure.- *Kidney Int.* 53: 223-227, 1998.
- 9.- GOODMAN, W.G.; FRAZAO, J.M.; GOODKIN, D.A.; TURNER, S.T.; LIU, W. y COBURN, J.W.- A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism.- *Kidney Int.* 58: 436-445, 2000.
- 10.- SCHÖMIG, M. y RITZ, E.- Management of disturbed calcium metabolism in uremic patients: 3. Potential perspectives- calcimimetics.- *Nephrol. Dial. Transplant.* 15(Suppl. 5): 30-31, 2000.
- 11.- HEBERT, S.C.- Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney.- *Kidney Int.* 50: 2129-2139, 1996.
- 12.- FERNANDEZ-MARTIN, J.L.; GONZALEZ-SUAREZ, I.; NAVES, M.L.; DIAZ-CORTE, C.; MENÉNDEZ-RODRIGUEZ, P. Y CANNATA, J.B.- Effect of aluminium on calcium-sensing receptor, proliferacion and apoptosis in parathyroid glands from rats with chronic renal failure.- *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 765A, A3996, 2001.
- 13.- BROWN, A.J.; RITTER, C.S.; FINCH, J.L. y SLATOPOLSKY, E.A.- Decreased calcium-sensing receptor expression in hiperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate.- *Kidney Int.* 55: 1284-1292, 1999.
- 14.- NEMETH, E.F.; STEFFEY, M.E. y FOX, J.- The parathyroid Ca²⁺ receptor: A novel therapeutic target for the treatment of hyperparathyroidism.- *Pediatr. Nephrol.* 10: 275-279, 1996.
- 15.- FOX, J.; HADFIELD, S.; PETTY, B.A. y NEMETH, E.F.- A first generation calcimimetics compounds (NPS R-568) that acts on the parathyroid cell calcium receptor: A novel therapeutic approach for hyperparathyroidism.- *J. Bone Miner. Res.* 8 (Suppl. 1): S181, 1993.
- 16.- WADA, M.; ISHII, H.; FURUYA, Y.; FOX, J. y NEMETH, E.- NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats.- *Kidney Int.* 53: 448-453, 1998.
- 17.- GOODMAN, W.G.; FRAZAO, J.M. y TURNER, A.- Use of calcimimetic agent to lower plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 58: 436-445, 2000.
- 18.- GOODMAN, W.G.; HLADIK, G.A.; TURNER, S.A.; BLAISDELL, P.W.; GOODKIN, D.A.; LIU, W.; COHEN, R.M. y COBURN, J.W.- Multiple doses of the calcimimetic AMG 073 reduce plasma parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.- *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 576A, A3039, 2000.
- 19.- LINDBERG, J.S.; MOE, S.M.; GOODMAN, W.G.; COBURN, J.W.; TURNER, S.A.; BLAISDELL, P.W.; McCARY, L.C.; BRENNER, R.M.; LIU, W. y MARTIN, K.J.- The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone, phosphorus and calcium X phosphorus product in patients with ESRD and secondary hyperparathyroidism.- *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 578A, A3052, 2000.
- 20.- DRUEKE, T.; CUNNINGHAM, W.G.; GOODMAN, W.G.; HORL, W.H.; BRAUN, J.; CHEN, M.-G.; McCARY, L.C.; STEINHAUSLIN-JEANRENAUD, F.; TURNER, S.A. y RITZ, E.- Short-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic agent AMG 073.- *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 764A, A3992, 2001.
- 21.- QUARLES, L.D.; SHERRARD, D.J.; ADLER, S.; ROSANSKY, S.J.; McCARY, L.C.; BRENNER, R.M.; LIU, W.; TURNER, S.A. y BUSHINSKY, D.A.- The calcimimetic AMG 073 reduces PTH and Ca x P in patients with secondary hyperparathyroidism.- *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 771A, A4027, 2001.