

Cinacalcet en el manejo del hiperparatiroidismo secundario normocalcémico tras el trasplante renal: estudio multicéntrico de un año de seguimiento

Josep V. Torregrosa¹, Enrique Morales², Juan M. Díaz³, Josep Crespo⁴, Juan Bravo⁵, Gonzalo Gómez⁶, Miguel A. Gentil⁷, Alberto Rodríguez-Benot⁸, Minerva Rodríguez-García⁹, Verónica López-Jiménez¹⁰, Álex Gutiérrez-Dalmau¹¹, Luisa Jimeno¹², M. José Pérez-Sáez¹³, Rafael Romero¹⁴, Carlos Gómez-Alamillo¹⁵, Grupo de Estudio CINAREN*

¹ Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

³ Unidad de Trasplante Renal. Fundació Puigvert. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Son Espases. Mallorca, Islas Baleares

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

¹⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de Santiago de Compostela, A Coruña

¹⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Nefrología 2014;34(1):62-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.12183

RESUMEN

Antecedentes: El efecto de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario persistente (HPTS) tras el trasplante renal (TR) ha sido descrito principalmente en

pacientes con hipercalcemia secundaria. **Objetivos:** Nuestro objetivo fue evaluar el efecto a largo plazo de cinacalcet en pacientes con TR y HPTS normocalcémico. **Métodos:** Estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo, de un año, que incluyó receptores renales con HPTS (PTHi > 120 pg/ml) y niveles de calcio dentro de la normalidad (8,4-10,2 mg/dl) que iniciaron cinacalcet en la práctica clínica. **Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes con una edad media (desviación estándar [DE]) de 54 (11) años, 56 % varones. El

Correspondencia: Josep V. Torregrosa

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.

Hospital Clínic de Barcelona.

Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

vtorre@clinic.ub.es

* **Grupo de estudio CINAREN** (en orden alfabético):

Dr. Juan Bravo, Hospital Virgen de las Nieves; Dr. Josep Crespo y Dra. Sandra Beltrán, Hospital Dr. Peset; Dr. Juan Manel Díaz y Dra. Irene Silva, Fundación Puigvert; Dr. Fernando Escuin, Hospital La Paz; Dr. Miguel Ángel Gentil y Dr. Gabriel Bernal, Hospital Virgen del Rocío; Dr. Gonzalo Gómez, Hospital Son Dureta; Dr. Carlos Gómez Alamillo, Hospital Marqués de Valdecilla; Dr. Carlos Gómez Alonso, y Dra. Minerva Rodríguez, Hospital Central de Asturias; Dr. Álex Gutiérrez y Dr. Javier Paul, Hospital Miguel Servet; Dra. Luisa Jimeno y Dra. María José Gonzalez, Hospital Virgen de la Arrixaca; Dra. Verónica López, Hospital Carlos Haya; Dr. Enrique Morales y Dr. Eduardo Gutiérrez, Hospital 12 de Octubre; Dr. Julio Pascual y María José Pérez Sáez, Hospital del Mar; Dra. Ana Ramos, Fundación Jiménez Díaz; Dr. Alberto Rodríguez Benot, Hospital Reina Sofía; Dr. Rafael Romero, Hospital Clínico de Santiago de Compostela; Dr. José Vicente Torregrosa y Dr. Raphael Pereira Paschoalin, Hospital Clínic de Barcelona.

tratamiento con cinacalcet se inició una mediana de 16 meses después del TR (dosis mediana de 30 mg/día). Los niveles de PTHi disminuyeron desde una mediana (P25, P75) de 364 (220, 531) pg/ml al inicio del estudio a 187 (98, 320) a los 6 meses (reducción del 48,6 %, $p = 0,001$) y a 145 (91, 195) a los 12 meses (reducción del 60,2 %, $p = 0,001$), sin cambios en los niveles de calcio y fósforo ($p = 0,214$ y $p = 0,216$, respectivamente). No se observaron cambios en la función renal ni en los niveles de fármacos anticalcineurínicos. El 3,1 % de los pacientes interrumpió cinacalcet debido a intolerancia, y el 6,2 %, debido a falta de eficacia. **Conclusiones:** En pacientes con HPTS normocalcémico tras el TR, cinacalcet mejora el control de los valores séricos de PTH sin provocar cambios en la calcemia o fosfatemia ni en la función renal. Cinacalcet mostró una buena tolerabilidad.

Palabras clave: Cinacalcet. Hiperparatiroidismo secundario. Trasplante renal. Hormona paratiroidea. Calcio. Fósforo.

Cinacalcet in the management of normocalcaemic secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation: one-year follow-up multicentre study
ABSTRACT

Background: The effect of cinacalcet in patients with persistent secondary hyperparathyroidism (SHPT) after kidney transplantation (KT) has mainly been reported in patients with secondary hypercalcaemia. **Objectives:** Our objective was to assess the long-term effect of cinacalcet on patients with a KT and normocalcaemic SHPT. **Methods:** A one-year multicentre, observational, retrospective study that included kidney recipients with SHPT (intact parathyroid hormone [iPTH] >120pg/ml) and calcium levels within the normal range (8.4-10.2mg/dl). Patients began treatment with cinacalcet in clinical practice. **Results:** 32 patients with a mean age (standard deviation [SD]) of 54 (11) years, 56% male, were included in the study. Treatment with cinacalcet began a median of 16 months after KT (median dose of 30mg/day). Levels of iPTH decreased from a median (P25, P75) of 364 (220, 531) pg/ml at the start of the study to 187 (98, 320) after 6 months (48.6% reduction, $P=0.001$) and to 145 (91, 195) after 12 months (60.2% reduction, $P=0.001$), without there being changes in calcium and phosphorus levels ($P=0.214$ and $P=0.216$, respectively). No changes were observed in kidney function or anti-calcineuric drug levels. 3.1% of patients discontinued cinacalcet due to intolerance and 6.2% due to a lack of efficacy. **Conclusions:** In patients with normocalcaemic SHPT after KT, cinacalcet improves the control of serum PTH values without causing changes to calcaemia, phosphataemia or kidney function. Cinacalcet showed good tolerability.

Keywords: Cinacalcet. Secondary hyperparathyroidism. Kidney transplantation. Parathyroid hormone. Calcium. Phosphorus.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) persistente tras el trasplante renal se asocia a una elevada tasa de recambio óseo y a un incremento del riesgo de fracturas¹. Se desconocen en detalle las causas de recurrencia del HPTS, pero se han identificado algunos factores asociados, como la persistencia de hiperplasia en la glándula paratiroides con producción autónoma de hormona paratiroidea (PTH), su lenta regresión o la presencia de disfunción renal². El hiperparatiroidismo postrasplante no suele resolverse espontáneamente y su persistencia depende en última instancia de la funcionalidad del injerto y de la gravedad del HPTS antes del trasplante³⁻⁵.

Cinacalcet (Sensipar®/Mimpara®) es un agente calcimimético por vía oral de segunda generación que se une a los receptores sensibles al calcio en una localización distinta a la del calcio (agonista alostérico), lo que aumenta la sensibilidad de la célula paratiroidea al calcio extracelular y frena la secreción y producción de PTH. Cinacalcet reduce eficazmente los niveles séricos de PTH y corrige los niveles de fósforo y calcio séricos en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis⁶⁻⁸. En pacientes con HPTS tras el trasplante renal, el efecto de cinacalcet ha sido evaluado principalmente en pacientes con valores séricos elevados de calcio asociados a PTH elevada⁹⁻²⁸. Estos estudios demostraron una reducción sostenida de los niveles de PTH de aproximadamente el 50 % a los 6 meses tras el inicio del tratamiento²⁸. En España, cinacalcet es actualmente el tratamiento de primera línea para el HPTS hipercalcémico tras el trasplante renal²⁹ y se está llevando a cabo un ensayo clínico para apoyar esta indicación³⁰. A pesar de la escasa experiencia disponible en la literatura, cinacalcet se administra también a algunos pacientes con niveles elevados de PTH que no presentan hipercalcemia concomitante. Según nuestro conocimiento, solo hay un estudio previo que analizó el efecto de cinacalcet en pacientes con trasplante renal con HPTS normocalcémico²³. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto a largo plazo de cinacalcet en pacientes con HPTS normocalcémico tras el trasplante renal seguidos durante un año.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo, en 17 unidades de trasplante renal en España, con recopilación de datos desde abril hasta noviembre de 2011. Los principales criterios de inclusión fueron: receptores de trasplante renal de edad ≥ 18 años, con HPTS persistente después del trasplante renal y valores séricos de calcio dentro de la normalidad (definida como calcio total en suero corregido $\geq 8,4$ y $\leq 10,2$ mg/dl), que iniciaron tratamiento con cinacalcet en la práctica clínica antes del 31 de julio de 2009 (independientemente del tiempo transcurrido entre el trasplante y el inicio del tratamiento), con datos disponibles de valores séricos de hormona paratiroidea intacta (PTHi),

calcio y fósforo en el momento basal (antes del inicio de cinacalcet) y en al menos una evaluación posbasal. Para evitar sesgos de selección, se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes de cada centro que habían sido sometidos a trasplante renal y habían iniciado cinacalcet y se incluyó en el estudio a todos los que cumplían los criterios de selección. Antes de iniciar el tratamiento se requería que los pacientes firmaran un consentimiento informado para recibir cinacalcet, así como una autorización administrativa. El estudio se realizó conforme la Declaración de Helsinki (2000) y la Declaración de Estambul (2008). El protocolo de estudio fue aprobado por los comités de ética de cada centro participante.

La fecha de inicio de cinacalcet se consideró como el momento basal (mes 0). Las otras fechas de recogida de datos del estudio fueron seleccionadas de acuerdo con la práctica clínica de los centros participantes: meses 1, 3, 6 y 12 o hasta el 31 de enero de 2010. Los datos fueron recogidos en un cuaderno electrónico de recogida de datos a través de Internet. Para garantizar la calidad, la base de datos contenía controles lógicos y se llevó a cabo la verificación del 100 % de la información mediante monitores externos. Durante esta revisión, se comprobó la coherencia, los datos perdidos y las discrepancias aparentes de los datos. Las variables principales fueron los valores séricos de PTHi, fósforo y calcio (6 meses después del inicio de cinacalcet). También se recogieron las características demográficas y clínicas, los datos analíticos, los tratamientos concomitantes y las interrupciones de cinacalcet durante el período de seguimiento. Solo se recogieron las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias y porcentajes, y las variables continuas se resumieron utilizando medias y desviación estándar (DE) o error estándar, o bien medianas y percentiles 25 y 75 (P25, P75). El análisis estadístico se basó solo en los datos observados, a excepción de los resultados principales a los 6 meses, donde se reemplazaron los datos perdidos con la última medición disponible. Los cambios de los valores basales a las visitas posbasales fueron evaluados mediante pruebas *t* de Student Apareadas o mediante pruebas de rangos con signos de Wilcoxon. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SAS® versión 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, EE.UU.).

RESULTADOS

Población de estudio

Se recogieron datos de 32 pacientes que iniciaron cinacalcet debido a HPTS normocalcémico. Durante el seguimiento,

3 pacientes (9,3 %) discontinuaron cinacalcet: 2 (6,2 %) por falta de eficacia y 1 (3,1 %) por problemas de tolerabilidad.

La tabla 1 muestra las principales características de la población al iniciar el tratamiento con cinacalcet. El 18,8 % de los pacientes presentó hipofosfatemia al inicio del estudio y ninguno hiperfosfatemia. El tiempo medio (DE) de seguimiento fue de 19 (10) meses. El estudio incluyó un total de 51 pacientes-año de observación. El tiempo hasta el diagnóstico de HPTS tras el trasplante renal fue inferior a 2 meses en el 37,9 % de los casos y superior a 3 años en el 27,6 %. La mediana de tiempo desde el trasplante renal hasta el inicio de cinacalcet en el conjunto de la muestra fue de 16 meses. Durante el seguimiento se observó un ligero aumento de la dosis media (DE) de cinacalcet: de 30 (0) mg/día en la visita basal (mediana [rango]: 30 [30-30] mg/día), frente a 42 (21) mg/día a los 12 meses (mediana [rango]: 30 [10-90] mg/día). La mayoría de los pacientes fueron tratados con un régimen inmunosupresor que incluía fármacos anticalcineurínicos (tacrolimus, 75,0 %; ciclosporina, 12,5 %), asociados a mico-

Tabla 1. Características basales de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario normocalcémico persistente tras el trasplante renal que recibieron cinacalcet

	HPTS normocalcémico (n = 32)
Varón, n (%)	18 (56,2)
Edad, años	
Media (DE)	53,7 (10,6)
Tiempo en diálisis, meses	
Mediana (P25, P75)	20 (11, 40)
Paratiroidectomía previa, n (%)	8 (25,0 %)
Tiempo entre el TR y el diagnóstico de HPTS, meses	
Mediana (P25, P75)	3,6 (1,2, 39,6)
Cinacalcet antes del TR	4 (12,5 %)
Tiempo entre el TR y el inicio de cinacalcet, meses	
Mediana (P25, P75)	16 (4, 60)
Hipofosfatemia (<3,5 mg/dl)	6 (18,8 %)
Dosis inicial de cinacalcet, mg/día	
Mediana (P25, P75)	30 (30, 30)

DE: desviación estándar; HPTS: hiperparatiroidismo secundario; P25: percentil 25; P75: percentil 75; TR: trasplante renal.

fenolato de mofetilo o ácido micofenólico en el 71,9 % de los casos y a prednisona en el 54,8 %. Los otros fármacos inmunosupresores utilizados fueron: sirolimus y everolimus (9,4 % y 3,1 % respectivamente).

Efecto de cinacalcet

La tabla 2 y la figura 1 muestran la evolución de los valores bioquímicos a lo largo del tiempo. Tras el inicio de cinacalcet, no se observaron cambios significativos en el calcio y el fósforo séricos durante el seguimiento ($p = 0,063$ y $p = 0,500$ a los 12 meses frente a basal, respectivamente), si bien existe una tendencia al descenso de calcemia. Se observó una disminución significativa del 46,1 % en los niveles de PTHi durante el primer mes (de una mediana de 364 a 196 pg/ml, $p < 0,0001$), los cuales continuaron disminuyendo hasta los 12 meses (tabla 2 y figura 1). A los 6 meses, los niveles medianos se habían reducido en un 48,6 % ($p < 0,0001$) y, a los 12 meses, en un 60,2 % ($p = 0,001$). La tabla 3 muestra los porcentajes de pacientes que consiguieron reducir los niveles de PTHi en más del 25 % y el 50 % con respecto al valor basal en distintos puntos del tiempo. A los 6 meses, el 28,1 % de los pacientes alcanzaron valores séricos de PTH dentro de los recomendados para su función renal y dicho porcentaje se

mantuvo a los 12 meses (28,6 %). No se llevaron a cabo paratiroidectomías durante el seguimiento.

No se observaron cambios significativos en los niveles de albúmina, tasa de filtración glomerular y niveles de creatinina a lo largo del tiempo.

No se observaron cambios relevantes ni cambios en el porcentaje de pacientes tratados con suplementos o análogos de la vitamina D a lo largo del tiempo (datos no mostrados). Durante todo el estudio el 19,3 % de los pacientes recibieron vitamina D nativa y el 51,6 % recibió análogos de la vitamina D.

Seguridad

Un paciente (3,1 %) suspendió el tratamiento con cinacalcet debido a una reacción adversa no grave (trastorno gastrointestinal).

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, el presente estudio constituye la segunda cohorte publicada de receptores renales con HPTS normocal-

Tabla 2. Evolución de los datos analíticos durante el seguimiento en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario normocalcémico

	Basal		6 meses		12 meses		Valor p ^b
	Media (DE) ^a		Media (DE) ^a		Media (DE) ^a		
Calcio sérico (mg/dl)	9,5	(0,5)	9,3	(0,8)	9,2	(0,8)	0,063
PTHi (pg/ml) ^c	364	(220, 531)	187	(98, 320)	145	(91, 195)	0,001
Fósforo sérico (mg/dl)	3,2	(1,0)	3,4	(0,8)	3,3	(0,8)	0,500
1,25-(OH) ₂ D3 (pg/ml)	ND		40,2	(19,9)	ND		-
25-hidroxitamina D3 (ng/ml)	20,3	(11,7)	27,8	(8,3)	19,8	(13,9)	0,217
Fosfatasa alcalina (U/l)	110,0	(45,4)	105,9	(49,1)	98,3	(38,2)	0,941
Creatinina sérica (mg/dl)	2,0	(1,0)	1,8	(0,9)	1,6	(0,5)	0,143
TFG (ml/min/1,73 m ²)	41,3	(19,1)	44,5	(19,4)	48,5	(15,0)	0,134
Albúmina (g/dl)	4,0	(0,6)	4,1	(0,4)	4,3	(0,3)	0,101
Proteinuria (mg/24 h) ^c	253	(170, 395)	220	(30, 432)	60	(60, 150)	0,737
Calciuria (mg/24 h) ^c	78	(17, 140)	226	(153, 300)	ND		0,452
Fosfaturia (mg/24 h) ^c	643	(476, 810)	1239	(1134, 1345)	ND		0,916
Creatinina en orina (mg/24 h) ^c	1207	(822, 1593)	832	(722, 2031)	ND		0,413

^a Excepto cuando se indique lo contrario. ^b 12-meses frente a basal, excepto para calciuria, fosfaturia y creatinina en orina (6 meses frente a basal). ^c Los valores son mediana (P25, P75).

DE: desviación estándar; ND: no disponible; P25: percentil 25; P75: percentil 75; PTHi: hormona paratiroidea intacta; TFG: tasa de filtración glomerular.

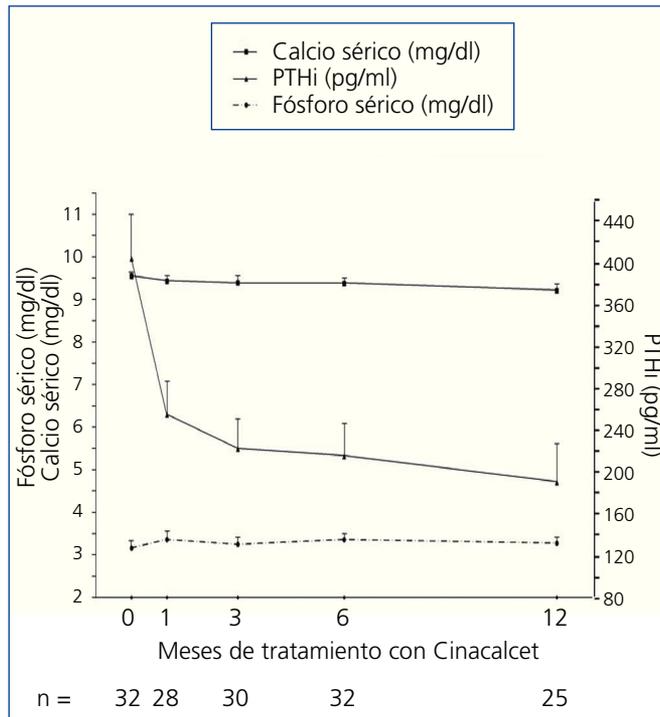


Figura 1. Evolución de los valores séricos de Calcio, fósforo y hormona paratiroidea tras inicio de Cinacalcet.

n: número de pacientes; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

cémico tratados con cinacalcet en la práctica clínica. Las características sociodemográficas y la función renal basal fueron comparables a las de otras series de receptores renales de los mismos años^{31,32}. Nuestros resultados muestran que cinacalcet reduce de forma sostenida los niveles de PTHi sin causar hipocalcemia o hiperfosfatemia. Por el momento, solo hay un estudio retrospectivo previo, de 12 meses de duración, que analizó el efecto de cinacalcet en pacientes con trasplante renal con HPTS y sin hipercalcemia²³. La reducción relativa de los niveles de PTHi a los 12 meses fue similar en las dos cohortes (60 % frente a 49 % en el estudio de Gómez Marqués et al.²³). Notablemente, más de dos tercios de los pacientes mostraron una buena respuesta al tratamiento con cinacalcet

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con reducción especificada en la hormona paratiroidea intacta en cada punto del tiempo

	Cambio en la PTHi respecto al valor basal	
	> 25 % reducción	> 50 % reducción
6 meses	63,2	42,1
12 meses	78,6	57,1

PTHi: hormona paratiroidea intacta.

en términos de reducción de la PTHi y casi un tercio se mantuvieron dentro de los objetivos de control establecidos por las recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología²⁹. Estos resultados son muy diferentes de los observados en los pacientes con hiperparatiroidismo terciario e hipercalcemia en los que se logra controlar la calcemia con un efecto muy moderado sobre los valores séricos de PTH^{6,14}.

En cuanto al efecto sobre los valores séricos de calcio, aunque existe una moderada tendencia a su reducción en los primeros meses, no se observó efecto significativo, mientras que en el estudio de Gómez Marqués et al. se detectó una reducción más significativa de 9,6 a 8,9 mg/dl en 1 año²³. El nivel basal de calcio fue similar en las dos cohortes y en el estudio de Gómez Marqués et al. más pacientes recibieron análogos de la vitamina D (79 % frente a 52 % en nuestra cohorte). Aun así, el 24 % de sus pacientes sufrió hipocalcemia (< 8 mg/dl). En nuestro estudio, solo 3 pacientes (9,4 %) mostraron un nivel de calcio < 8 mg/dl durante el seguimiento. Dos de ellos recibieron calcitriol y solo en un caso se suspendió cinacalcet debido a la hipocalcemia sostenida. En ninguno de los estudios se observaron alteraciones en los valores séricos de fósforo.

Este efecto moderado sobre la calcemia y nulo sobre la fosfatemia no se observa en pacientes con HPTS en situación de enfermedad renal crónica no en diálisis, en los que se suele observar una significativa reducción en los valores séricos de calcio y un incremento significativo en los de fósforo³³⁻³⁶. Probablemente diversos factores pueden influir en ello, entre los que podríamos destacar que los valores séricos de PTH son inferiores en los pacientes con trasplante renal y sobre todo que se trata de pacientes con hiperparatiroidismo terciario y, por lo tanto, más resistentes al tratamiento con cinacalcet.

La incidencia de problemas gastrointestinales que condujeron a la interrupción del tratamiento fue baja y comparable a la de estudios realizados previamente en pacientes en hemodiálisis³⁷. Quizá el hecho de que las dosis sean bajas y que el incremento de dosis ha sido moderado y gradual tenga un efecto positivo sobre la buena tolerancia observada en nuestra serie. No se observó interacción entre el uso de fármacos inmunosupresores y la tolerabilidad a cinacalcet, ni alteraciones en los niveles en sangre de inhibidores de la calcineurina^{12,15-18,23,38}. Hubo una disminución progresiva de los niveles de tacrolimus a lo largo del tiempo, comparable a la observada en otros pacientes no tratados con cinacalcet (datos no mostrados). No se observó ninguna alteración de la función renal, en concordancia con estudios previos en pacientes con HPTS hipercalcémico^{12,15-18,23,38}. Se apreció incluso una tendencia hacia una mejoría del filtrado glomerular, acompañada de reducción de la proteinuria y aumento de

la albúmina sérica, aunque dichos cambios no alcanzaron la significación estadística.

Las principales limitaciones del estudio son la recogida retrospectiva de datos, que no permite excluir sesgos de selección o información, y el limitado tamaño muestral.

En conclusión, en pacientes con HPTS normocalcémico tras el trasplante renal, cinacalcet mejora el control de los valores séricos de PTH sin provocar cambios en la calcemia o la fosfatemia ni en la función renal. Cinacalcet mostró una buena tolerabilidad.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Este estudio se ha financiado en parte por una beca de Amgen. Amgen no participó en el diseño del estudio, la recogida, el análisis o la interpretación de los datos, ni en la decisión de enviar los resultados para su publicación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Agradecimientos

Estudio realizado bajo el auspicio de la Sociedad Española de Nefrología. La monitorización de datos y los análisis estadísticos fueron realizados por TFS-Develop. La Dra. Neus Valveny (TFS-Develop) prestó asistencia en la redacción científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Pons F, Martínez de Osaba MJ. Evolution of bone mineral density after renal transplantation: related factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 Suppl 6:111-3.
- Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54(5):1704-13.
- Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT, García S, Rufino M, Martín B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 3:94-7.
- Moreno A, Torregrosa JV, Pons F, Campistol JM, Martínez de Osaba MJ, Oppenheimer F. Bone mineral density after renal transplantation: long-term follow-up. *Transplant Proc* 1999;31(6):2322-3.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1281-17.
- Block GA, Zeig S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA, et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2311-8.
- Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516-25.
- Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, 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(6):1718-25.
- Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwoger E, Hörl WH, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86(7):919-24.
- Borchhardt KA, Diarra D, Sulzbacher I, Benesch T, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2010;31(6):482-9.
- Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, Haller H. The effect of cinacalcet on bone remodeling and renal function in transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation* 2011;91(5):560-5.
- López V, Toledo R, Sola E, Gutiérrez C, Suján S, Rodríguez MA, et al. Treatment with cinacalcet in 29 kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2009;41(6):2394-5.
- Kamar N, Gennero I, Spataru L, Esposito L, Guitard J, Lavayssière L, et al. Pharmacodynamic effects of cinacalcet after kidney transplantation: once- versus twice-daily dose. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(11):3720-6.
- Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation* 2008;86(3):413-7.
- Borstnar S, Erzen B, Gmeiner Stopar T, Kocjan T, Arnol M, Kandus A, et al. Treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2010;42(10):4078-82.
- Apostolou T, Kollia K, Damianou L, Kaitsioti H, Kotsiev V, Dracopoulos S, et al. Hypercalcemia due to resistant hyperparathyroidism in renal transplant patients treated with the calcimimetic agent cinacalcet. *Transplant Proc* 2006;38(10):3514-6.
- Toro Prieto FJ, Bernal Blanco G, Navarro García M, Cabello Chaves V, García Jiménez R, Pereira Palomo P, et al. Calcimimetics and bone mineral density in renal transplant patients with persistent secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2009;41(6):2144-7.
- Carrasco FR, Pérez-Flores I, Calvo N, Ridao N, Sánchez A, Barrientos. Treatment of persistent hyperparathyroidism in renal transplant patients with cinacalcet improves control of blood pressure. *Transplant Proc* 2009;41(6):2385-7.
- Serra AL, Savoca R, Huber AR, Hepp U, Delsignore A, Hersberger M, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):577-83.
- Szwarc I, Argiles A, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Deleuze S, et al. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant re-

- ipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation* 2006;82(5):675-80.
21. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1311-4.
 22. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. Effect of cinacalcet cessation in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2362-5.
 23. Gómez Marqués G, Obrador Mulet A, Vilar Gimeno A, Pascual Felip MJ, Alarcón Zurita A, Molina Guasch M, et al. Treatment with cinacalcet of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(6):2139-43.
 24. Copley JB, Germain M, Stern L, Pankewycz O, Katznelson S, Shah T, et al. Evaluation of cinacalcet HCl treatment after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(7):2503-8.
 25. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, Kaplan B, Howard RJ, Bucci CM, et al. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):323-6.
 26. El-Amm JM, Doshi MD, Singh A, Migdal S, Morawski K, Sternbauer D, et al. Preliminary experience with cinacalcet use in persistent secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83(5):546-9.
 27. Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS, Mannon RB. Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2010;42(9):3554-8.
 28. Leca N, Laftavi M, Gundroo A, Kohli R, Min I, Karam J, et al. Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am J Transplant* 2006;6(10):2391-5.
 29. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrología* 2011;31 Suppl 1:3-32.
 30. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of using cinacalcet to correct hypercalcemia in renal transplant recipients with autonomous hyperparathyroidism (number for clinicaltrials.gov: NCT00975000). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00975000> (Access date: July, 19th 2012).
 31. Gentil MA, Pérez-Valdivia MA, González-Roncero FM, López-Mendoza M, Cabello V, Bernal G, et al. Treatment of anemia in renal transplantation: impact of a stricter application of hemoglobin targets. *Transplant Proc* 2008;40(9):2916-8.
 32. Morales JM, Marcen R, Andrés A, Molina MG, Castillo DD, Cabello M, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(111):S94-9.
 33. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, García-Ledesma P, Hernando A, Martínez I, et al. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(1):26-31.
 34. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:58-67.
 35. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:197-207.
 36. Coyne DW. Cinacalcet should not be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:364-5.
 37. Bover J, Perez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL, et al. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118(2):c109-21.
 38. Chonchol MWR. Potential future uses of calcimimetics in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008;1(i36-i41).