

AGENTES CALCIOMIMETICOS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

ARMANDO L. NEGRI¹, EDUARDO A. SLATOPOLSKY²

¹Instituto de Investigaciones Metabólicas, Facultad de Medicina Universidad del Salvador, Buenos Aires, ²División Renal, Departamento de Medicina Interna, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA.

Resumen La reciente identificación y clonación del receptor sensor de calcio (RSCa) ha permitido tener una mejor comprensión de la regulación normal del metabolismo del calcio y entender un número de trastornos relativamente poco frecuentes del metabolismo mineral. En la glándula paratiroides el RSCa es el mecanismo responsable de modular la liberación de la hormona paratiroidea en función del nivel de calcio extracelular. Este descubrimiento también ha permitido desarrollar drogas que imitan o potencian las acciones del calcio extracelular sobre el RSCa (llamadas calciomiméticos) que disminuyen la secreción de paratohormona sin incrementar el calcio sérico. Los calciomiméticos de última generación son pequeñas moléculas orgánicas que actúan como moduladores alostéricos del RSCa y se encuentran en su fase inicial de desarrollo clínico. A pesar de que la experiencia obtenida con estas drogas hasta ahora es limitada, ellas han mostrado ser efectivas para reducir los niveles de paratohormona en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a fallo renal terminal sin inducir efectos secundarios de importancia. Es por ello que los compuestos calciomiméticos tienen un considerable potencial como nuevas drogas para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y de la enfermedad ósea secundaria a la insuficiencia renal.

Palabras clave: receptor sensor de calcio, calciomiméticos, hiperparatiroidismo secundario

Abstract *Calcimimetic agents in the treatment of hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure.* The recent discovery and cloning of the extra cellular calcium sensing receptor (CaSR) has allowed a better understanding of the regulation of normal calcium metabolism and of rare disturbances in mineral metabolism. In the parathyroid glands the CaSR is responsible for modulating parathyroid hormone release as a function of the extra cellular calcium level. This discovery has allowed the development of drugs that mimics or potentiates the actions of extra cellular calcium on the CaSR, called calcimimetics that decrease parathyroid hormone secretion without increasing serum calcium. The new calcimimetics are small organic molecules that act as allosteric activators of the CaSR and they are in their initial face of clinical development. Although the experience with these drugs is limited, they have shown to effectively lower parathyroid hormone levels in patients with hyperparathyroidism secondary to end-stage renal failure without inducing important side-effects. Thus calcimimetic compounds have considerable potential as new drugs for the treatment of secondary hyperparathyroidism and uremic bone disease.

Key words: calcium sensing receptor, calcimimetics, secondary hyperparathyroidism

La reciente identificación y clonación del receptor sensor de calcio (RSCa) a nivel de las paratiroides¹ y a nivel del túbulo renal² ha permitido tener una mejor comprensión de la regulación normal del metabolismo del calcio y entender un número de trastornos relativamente poco frecuentes del metabolismo mineral³. En la glándula paratiroides el RSCa es el mecanismo responsable de modular la liberación de la hormona paratiroidea en función del nivel de calcio extracelular. Este descu-

brimiento también ha permitido desarrollar drogas que activan el RSCa (llamadas calciomiméticas) que disminuyen la secreción de paratohormona sin incrementar el calcio sérico. Este grupo de drogas es el motivo de esta revisión, focalizado en su empleo en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal crónica

Características estructurales y funcionales del receptor sensor de calcio

El RSCa humano está compuesto de 1078 aminoácidos⁴. Tiene una gran porción extracelular aminoterminal compuesta de aproximadamente 600 aminoáci-

Recibido: 30-VII-2002

Aceptado: 16-X-2002

Dirección postal: Dr Armando Luis Negri, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina.
Fax: (54-11) 5031-9705 e-mail: secger@idim.com.ar

dos. Los residuos de cisteína presentes en este dominio extracelular participan de la dimerización del receptor, un proceso que también modifica su función⁵. Los iones de calcio extracelular interaccionan con esta porción extracelular para modular la transducción de señal *in vivo*⁶.

La porción media del RSCa está compuesta por aproximadamente 250 aminoácidos con secuencias homólogas a los siete dominios que se expanden en la membrana que caracteriza a la gran superfamilia de receptores acoplados a proteínas G^{1,4}. Finalmente, posee una porción intracelular carboxilo terminal de más de 200 aminoácidos que contiene secuencias de consenso que representan sitios separados de fosforilación para la protein-quinasa C y A^{1,4}. La fosforilación del dominio intracelular del RSCa por la protein-quinasa C disminuye la actividad del receptor⁷.

Una característica única de este receptor en comparación con otros receptores hormonales, que son activados a concentraciones muy pequeñas (nanomolares) del agonista, es que el RSCa es sensible a cambios relativamente pequeños del calcio iónico extracelular existiendo altas concentraciones de este ión en el mismo (por arriba de 1 milimolar). El RSCa es un receptor acoplado a proteína G que como consecuencia de su activación estimula una fosfolipasa C, que da como resultado un incremento en los niveles de inositol 1,3,5-trifosfato, que a su vez eleva el calcio citosólico movilizándolo de varios sitios intracelulares⁸. La activación del RSCa también inhibe la acumulación de AMPc estimulado hormonalmente⁸. Otra característica del RSCa es su falta de especificidad, pudiendo ser activado por otros cationes divalentes, como el magnesio, por cationes trivalentes como el gadolinio y el lantano y por compuestos policatiónicos como la neomicina y la espermidina. Finalmente, como ya mencionamos más arriba, otra característica del RSCa que puede complicar su farmacología es su habilidad de producir dimerización, y en esta configuración acoplar efectivamente los mecanismos de señalización transmembrana.

El receptor sensor de calcio en la uremia

Klifor y col.⁹ encontraron una importante disminución de la intensidad de la tinción inmunohistoquímica para la proteína del RSCa en adenomas de paratiroides y en tejido paratiroideo obtenido de pacientes con fallo renal e hiperparatiroidismo severo en comparación con tejido paratiroideo normal. Estos hallazgos fueron apoyados por el trabajo de Gogusev y col.¹⁰ que mostró que la expresión del ARNm del RSCa y su proteína estaban reducidas en la mayor parte de los adenomas primarios y en la hiperplasia secundaria comparado con la fuerte expresión hallada en el tejido paratiroideo nor-

mal, determinado por técnicas de hibridización *in situ* y tinción inmunohistoquímica. La expresión del ARNm para RSCa y su proteína estaban mucho más reducidas en las áreas de los nódulos que en las áreas de hiperplasia difusa, pero sin poder precisar si ello se debía a una mayor tasa de proliferación celular.

Recientemente Brown y col.¹¹ examinaron la asociación entre expresión del RSCa y proliferación celular paratiroidea en un modelo de rata urémica. Ellos encontraron una disminución marcada de la expresión de la proteína del RSCa por técnicas de inmunohistoquímica (*down-regulation*) en la insuficiencia renal crónica pero solo en las paratiroides que eran hiperplásicas. La restricción dietética de fósforo, que inhibe la hiperplasia de las células paratiroides, prevenía la disminución de la expresión de la proteína del RSCa. Además, las áreas con reducción de la expresión del RSCa se asociaban a áreas de proliferación celular. Esta asociación ya había sido demostrada previamente *in vitro*. Brown y col.¹² y también Mithas y col.¹³ habían mostrado que la pérdida rápida de la respuesta al calcio de los cultivos monocapa de células paratiroides bovinas en proliferación se asociaba a una dramática reducción en la expresión del ARNm del RSCa y su proteína. Ya que se había sugerido que la reducción del RSCa podía ser el evento que iniciaba la respuesta hiperplásica, Ritter y col.¹⁴ analizaron la naturaleza de la relación temporal entre ambos eventos en el modelo de rata urémica sometida a una dieta alta en fósforo. Así encontraron que la proliferación celular paratiroidea era detectada muy tempranamente, a los 2 días post nefrectomía, mientras que la expresión del RSCa no disminuía sino hasta los 4 días post nefrectomía. Como la ventana de tiempo era relativamente pequeña y podía meramente reflejar diferencias de precisión de las mediciones, realizaron otro experimento en el que las ratas se recuperaban de la nefrectomía con una dieta baja en fosfato para prevenir la hiperplasia paratiroidea. Luego de una semana se cambiaba a las ratas a una dieta alta en fosfato con lo cual se incrementaba la proliferación celular a los 2 días, mientras que la reducción de la expresión del RSCa se veía solo a los 7 días. Esto confirmaba que la proliferación celular precedía a la reducción de la expresión de la proteína del RSCa.

Todavía no se conoce completamente el impacto que la disminución de la expresión de la proteína del RSCa tiene sobre el sentido de calcio por las paratiroides. La relación entre el calcio extracelular y la secreción de PTH puede ser descrita por el modelo de cuatro parámetros: PTH máxima a calcio bajo; PTH mínima a calcio alto, el punto medio llamado "set point" y la pendiente de la relación¹⁵. La pendiente de la curva indica una cooperación positiva entre los sitios que interactúan con el calcio, probablemente por la interacción de dos o más moléculas de RSCa como mencionamos más

arriba. Se ha encontrado una anormal sensibilidad al calcio con un incremento en el "set point" y una pendiente más aplanada en células aisladas de glándulas paratiroides de pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario y en pacientes con hiperparatiroidismo primario¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, los estudios sobre sentido anormal del calcio en ratas y pacientes con hiperparatiroidismo secundario a uremia han dado resultados conflictivos^{18,19}. Recientemente Ritter y col.²⁰ analizaron la respuesta al calcio por las glándulas paratiroides en ratas urémicas sometidas a dietas altas y luego bajas de fósforo. Durante la dieta alta en fósforo se observaba un claro corrimiento de la curva hacia la derecha indicando una pérdida de sensibilidad al calcio, que se corría nuevamente a la izquierda al someterlas a dos semanas a dietas bajas en fosfato. Paralelo a esto se producía una reducción del RSCa durante la dieta alta en fosfato que se restablecía durante la dieta baja en fosfato; estos cambios siempre eran precedidos por cambios en más o en menos de la proliferación celular.

Agentes calciomiméticos

Los ligandos que imitan o potencian las acciones del calcio extracelular a nivel del RSCa han sido denominados calciomiméticos. Existen dos clases de calciomiméticos que se distinguen por sus mecanismos de acción²¹.

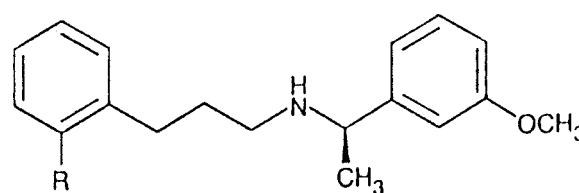
Los calciomiméticos tipo I son agonistas completos del RSCa e incluyen a su ligando natural, el calcio extracelular, y una variedad de otros policationes orgánicos e inorgánicos. Los calciomiméticos de tipo I verdaderamente imitan al calcio extracelular y actúan inhibiendo la secreción de PTH en ausencia nominal de calcio extracelular. Este grupo de calciomiméticos incluye a cationes inorgánicas, a polianiones, a los aminoglucósidos y a aminoácidos polibásicos y péptidos (Tabla1). Probablemente los calciomiméticos tipo I policationes difieren en su habilidad para promover la dimerización del RSCa y esto se refleja en sus diferentes potencias. Existe una correlación aunque no perfecta entre las potencias de los calciomiméticos tipo I y su carga positiva neta. Consistente con su mecanismo de acción, los calciomiméticos tipo I actúan a nivel de la porción extracelular del RSCa.

En contraste, los calciomiméticos tipo II se comportan como moduladores alostéricos positivos e incrementan la sensibilidad del RSCa a la activación por parte del calcio extracelular actuando a nivel de la porción transmembrana del mismo. Estos compuestos no afectan la secreción de PTH en ausencia de calcio extracelular. Desplazan la curva de concentración respuesta al calcio extracelular hacia la izquierda sin alterar la

TABLA 1.- Potencias de los calciomiméticos tipo I

	Carga positiva neta	EC ₅₀ *
<i>Cationes inorgánicos</i>		
Ca ²⁺	2	1.2mM
Mg ²⁺	2	5.2mM
La ³⁺	3	33μM
Gd ³⁺	3	20μM
<i>Poliamidas</i>		
Spermina	3	150μM
Spermidina	4	2000μM
Pentaetilenehexamina	6	500μM
Hexaciclina	6	21μM
<i>Aminoglucósidos</i>		
Estreptomina	3	600μM
Bekanamicina	5	200μM
Gentamicina	5	150μM
Neomicina	6	30μM
<i>Aminoácidos polibásicos y pépticos</i>		
Protamina	21	75nM
Polilisina(38kDa)	55	3nM
Poliarginina (100kDa)	640	4nM

*El valor de EC₅₀ es la concentración de ligando requerida para evocar el incremento medio máximo en el Ca²⁺ intracelular en células paratiroides bovinas disociadas.



R = Cl : NPS R-568

R = H : NPS R-467

Fig. 1.- Estructura de los calciomiméticos tipo II

respuesta máxima. Los calciomiméticos de tipo II son pequeños compuestos orgánicos que carecen de un alto grado de carga positiva. De éstos, las fenilalquilaminas conteniendo un nitrógeno básico son los mejor caracterizados (Fig. 1).

Los calciomiméticos de tipo fenilalquilaminas, como el NPS R-467 y el NPS R-568 son potentes y selectivos moduladores alostéricos del RSCa²² y son biodisponibles oralmente. Como muchas moléculas pequeñas que

actúan sobre receptores acoplados a proteínas G, las fenilalquilaminas tienen estereoselectividad de manera que el enantiómero R es por lo menos 10 veces más potente que el enantiómero S. El calcimimético NPS R-568, si bien tiene una razonable potencia sobre el RSCa, carece de efecto sobre otras proteínas G cuando se evaluó en condiciones similares. La selectividad que los calcimiméticos de tipo fenilalquilamina poseen *in vitro* también la demuestran *in vivo*. Así, a pesar de la aparente similitud entre los receptores sensores de calcio expresados en las paratiroides y en las células C de la tiroides, el NPS R-467 deprime los niveles plasmáticos de PTH a dosis 10 veces menores a las que estimula los niveles plasmáticos de calcitonina.

Estudios con calcimiméticos en animales de experimentación

La administración del calcimimético NPS-568 por sonda nasogástrica a ratas con función renal y paratiroidea normal redujo los niveles de PTH dentro de los 15 minutos en una forma dosis dependiente, retornando luego a los niveles basales²³. Dosis mayores produjeron reducciones más prolongadas en las concentraciones de PTH sérica. La disminución de la PTH sérica fue seguida por disminuciones en la concentración del calcio sérico. La longitud de tiempo en que la PTH sérica permaneció por debajo del valor basal, como la duración de la hipocalcemia luego de la administración del NPS-568 se incrementaron progresivamente con el incremento en la dosis del fármaco²³.

Estudios en ratas con insuficiencia renal han sugerido que el tratamiento con agentes calcimiméticos suprime el desarrollo de hiperplasia paratiroidea. En estudios a corto plazo, los niveles de expresión del ARNm de PTH y del antígeno de proliferación nuclear estaban muy elevados en las ratas con nefrectomía subtotal comparado con aquellas con función renal normal. Estos cambios se asociaron con evidencia histológica de hiperplasia glandular paratiroidea temprana²⁴. El tratamiento con el calcimimético NPS-568 no sólo eliminó los incrementos en el ARNm para PTH así como la expresión del antígeno de proliferación nuclear en las paratiroides de los animales nefrectomizados sino que también previno el agrandamiento de las glándulas paratiroides¹². Chin y col.²⁵ en un estudio a largo plazo, confirmó la efectividad del calcimimético NPS R-568 para controlar la hiperplasia de las glándulas paratiroides en ratas urémicas. Wada y col.²⁶ también demostraron que en ratas a las cuales indujeron insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario, la administración del calcimimético NPS R-568 suprimió la secreción de parathormona y produjo una mejoría histológica de las lesiones de osteítis fibrosa

ósea. A su vez el hallazgo de que las mutaciones inactivadoras de ambos alelos del RSCa producen marcados agrandamientos en las glándulas paratiroides sugiere fuertemente que el RSCa juega un papel fundamental en la regulación del crecimiento paratiroideo²⁷.

Estudios clínicos con agentes calcimiméticos en hiperparatiroidismo secundario

Antonsen y col.²⁸ evaluaron la seguridad y eficacia del agente calcimimético NPS R-586 en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario. En un estudio prospectivo de hallazgo de dosis, estos autores administraron oralmente el NPS R-568 a siete pacientes con hiperparatiroidismo leve al comienzo de la sesión de hemodiálisis y 24 horas después. Los niveles de PTH cayeron abruptamente en todos los pacientes luego de una dosis simple del compuesto con un máximo de supresión que ocurrió entre la hora y las dos horas de la administración. Siguiendo a la administración de dosis bajas (40 a 80 mg) la PTH cayó más del 30% luego de la primera dosis en 5 de 7 pacientes, y más del 60% luego de la segunda dosis en 6 de 7 pacientes; los niveles suprimidos de PTH retornaron a los niveles basales a lo largo de un período de 48 horas. Los pacientes que recibieron las dosis más altas (120 a 200 mg) redujeron los niveles de PTH en más de un 60% luego de la primera dosis en 6 de 7 pacientes; a las 24 horas el nivel de PTH promedio permanecía 51% por debajo del valor basal. No obstante, la PTH cayó un 50% o más luego de la segunda dosis en 6 de 7 pacientes. El calcio sérico no cambió significativamente luego de las dosis bajas, pero cayó significativamente luego de las dosis altas. En ese estudio no se informó de episodios de hipocalcemia severa ni efectos adversos.

En un segundo estudio Goodman y col.²⁹ evaluaron la seguridad y eficacia de dosis orales repetidas del calcimimético NPS R-568 a lo largo de 15 días en pacientes en hemodiálisis de mantenimiento que presentaban hiperparatiroidismo secundario moderado a severo. Así estudiaron 21 pacientes que presentaban niveles de PTH plasmática de 300 a 1200 pg/ml (600 pg/ml en promedio), los cuales fueron randomizados a recibir ya sea 100 mg de NPS R-568 (N=16) o placebo (N=5). Midió los niveles de PTH plasmática y calcio iónico a intervalos hasta 24 horas luego de las dosis orales a los días 1, 2, 3, 5, 8, 11, 12 y 15. En el grupo tratado con el calcimimético los niveles de PTH se redujeron en un 78% a las 2 horas, permaneciendo por debajo del valor pretratamiento a las 24 horas, mientras que no se modificaron con el placebo. Los niveles de calcio iónico también se redujeron con el calcimimético y no con el placebo. A pesar de que los pacien-

tes tratados con calcimimético presentaron menores niveles de calcio iónico durante el segundo y tercer día de tratamiento, los niveles de PTH se mantuvieron reducidos en alrededor de 400 pg/ml. Con cada administración diaria del calcimimético, los valores de PTH cayeron en más de un 50% a las dos horas de la administración de la droga. Los niveles predosis de PTH declinaron progresivamente a lo largo de nueve días de tratamiento y permanecieron por debajo de los niveles pretratamiento por la duración del estudio. Las concentraciones de calcio total e iónico disminuyeron con respecto a los valores pretratamiento en los tratados con calcimimético. El calcio iónico cayó a valores por debajo de 1 mmol/l en 7 de 16 pacientes que recibieron el NPS R-568; cinco tuvieron que salir del estudio porque desarrollaron síntomas de hipocalcemia.

El calcimimético NPS-568 no se siguió desarrollar dado que tenía una farmacocinética inadecuada por su alta variabilidad²⁹ y a que tenía interacciones con otras drogas. Así se comenzó a estudiar otro calcimimético de tipo fenilalquilamina llamado AMG 073 de mejor biodisponibilidad luego de su administración oral y de mejor perfil farmacocinético.

Los resultados de estudios de fase II con este nuevo calcimimético han mostrado ser promisorios.

Coburn y col.³⁰ efectuaron un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego controlado con placebo, en pacientes hemodializados con hiperparatiroidismo secundario a los cuales administraron seis dosis simples secuenciales (5, 10, 25, 50, 75 y 100 mg) de AMG 073 o placebo. Las dosis de 25, 50, 75 y 100 mg causaron una reducción dosis dependiente en los niveles de PTHi plasmática, con una reducción máxima observada entre las 2 y las 4 horas de su administración seguida de una lenta recuperación de los niveles de PTHi pero sin llegar a los valores basales a las 24 horas. Las dosis simples de 75 y 100 mg redujeron los niveles de calcio plasmático en un 8.3% y 9.4% respectivamente.

En otro estudio Goodman y col.³¹ evaluaron la respuesta a dosis simples y a dosis múltiples por 8 días consecutivos del AMG 073 en pacientes hemodializados con valores plasmáticos de PTHi entre 250-1500 pg/ml. En el estudio de dosis simples los pacientes recibieron dosis de 5, 10, 25, 50, 75 y 100 mg. Los valores de PTH se redujeron con las dosis de 25 a 100 mg, obteniéndose los mayores porcentajes de reducción entre las 2 y las 4 horas. Los valores de PTH permanecieron por debajo de los valores pretratamiento por 24 horas en los pacientes que recibieron 25, 50, y 100 mg. En el estudio de dosis múltiples los pacientes fueron asignados a dosis de 10, 25 y 50 mg de AMG 073 o placebo. A tres de los pacientes inicialmente asignados a la dosis de 50 mg, se les tuvo que reducir la dosis a 25 mg, en un caso por desarrollar náuseas y en los

otros dos por presentar calcemias inferiores a 8 mg%. Durante el primer día de tratamiento, las dosis de 25 y 50 mg se asociaron a reducciones en la PTH en promedio del $39.6 \pm 33.1\%$ y $44.5 \pm 30.8\%$ respectivamente a las 2 horas de la administración de la droga. La disminución en los niveles de PTH con respecto a los valores basales a los 8 días de tratamiento fue de $28 \pm 17\%$ en el grupo de 25 mg, de $27 \pm 34\%$ en el grupo de 50 mg y de $34 \pm 39\%$ en el grupo 50/25 mg. El calcio sérico también disminuyó un 5 a 10% con respecto a los niveles pretratamiento en los pacientes a los que se les administró la dosis de 50 mg por 8 días. Al día 8 los grupos que recibieron AMG 073 redujeron los niveles de fósforo sérico y producto calcio fósforo con respecto al basal.

Lindberg y col.³² efectuaron otro estudio randomizado doble ciego controlado con placebo de incremento progresivo de las dosis (de 10 a 50 mg por día), con incrementos secuenciales de las mismas cada 3 semanas por 12 semanas, basados en la respuesta de la PTHi plasmática y en el perfil de seguridad (referido a desarrollo de hipocalcemia y efectos adversos). La dosis final de AMG 073 se mantenía luego por 6 semanas. Los 72 pacientes reclutados en este estudio continuaron con su tratamiento concomitante de quelantes de fósforo y vitamina D. Durante el período de mantenimiento hubo una disminución promedio del 26% en los niveles plasmáticos de PTH comparado con los valores basales, mientras que se incrementó en un 22% en el grupo placebo. Al finalizar el período de mantenimiento el producto calcio fósforo se había reducido un 16.9% con respecto al basal, mientras que se había incrementado un 11.4% en el grupo placebo. Los niveles de calcio sérico se redujeron en un 3.3% con respecto al basal y 3 de 38 pacientes tratados con AMG 073 desarrollaron hipocalcemia transitoria asintomática.

Debido al buen perfil de seguridad demostrado por la droga en el estudio anterior, Quarles y col.³³ repitieron el estudio pero administrando dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar los 100 mg/día en 71 pacientes en hemodiálisis. Partiendo de PTHi basales de alrededor de 600 pg/ml, los 36 pacientes tratados con AMG 073 redujeron sus niveles en un 36% con respecto al basal en la fase de mantenimiento, mientras que el grupo placebo la incrementó en un 3%.

Recientemente se presentó un análisis combinado de tres estudios de fase II de administración de dosis crecientes de este nuevo calcimimético³⁴. Los tres estudios partían de una dosis inicial de 20 mg de AMG 073. Los incrementos secuenciales en la dosis podían producirse cada 3 semanas por 12 semanas, basados en la respuesta de la PTH y del perfil de seguridad. En el estudio europeo/australiano la dosis máxima a alcanzar era de 50 mg al igual que el estudio norteamer-

cano/canadiense. El tercer estudio norteamericano permitía llegar hasta 100 mg. Se incluyeron en total 215 pacientes de los cuales 74 recibieron placebo y 141 el AMG 073. Para ingresar a los estudios los pacientes debían tener más de 300 pg/ml de PTH, calcio total mayor de 8.8 y menor de 11 mg/dl con producto Ca/P menor de 70 y una dosis estable de vit D por 21 días precediendo el inicio del estudio. Comparado con el placebo, el AMG 073 redujo la PTH y el producto calcio fósforo en forma consistente a lo largo de las 12 semanas en los tres estudios. La PTH promedio se redujo en un 20 a 33% en los grupos con AMG 073 y se incrementó en un 16% en los grupos placebo. Ochenta y tres por ciento de los pacientes tratados con el AMG 073 tuvieron reducciones iguales o mayores al 30% en algún momento de las 12 semanas de estos estudios. El producto calcio fósforo disminuyó en el grupo AMG en un 7.1% y se incrementó en el grupo placebo en un 14%.

Perspectivas futuras

Los estudios clínicos anteriormente mencionados demuestran que los agentes calciomiméticos reducen efectivamente los niveles plasmáticos de PTHi en pacientes con hiperparatiroidismo secundario de distinto grado de severidad con un perfil adecuado de seguridad. Si bien estos agentes reducen los niveles de calcio sérico, esto no parece representar un problema clínico para su administración. Es más, a pesar de los menores niveles de calcio sérico siempre hubo una consistente supresión de los niveles de paratohormona. Por lo tanto los agentes calciomiméticos se agregarán en el futuro al arsenal terapéutico para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal crónica, sumándose a los nuevos quelantes de fósforo y análogos de la vitamina D. Esto permitirá controlar eficazmente el hiperparatiroidismo pero de una manera mucho más segura al evitar la producción de hipercalcemia, hiperfosfatemia y alto producto calcio fósforo que inducían las terapéuticas anteriores.

Bibliografía

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-80.
2. Riccardi D, Hall AE, Chatiopadhyay N, Zu JZ, Brown EM, Hebert SC. Localization of extracellular Ca²⁺/polyvalent cation-sensing protein in rat kidney. *Am J Physiol* 1998; 274: F611-22.
3. Pollak MR, Brown EM, Chou Y-HW, et al. Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe-hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 75: 1297-303.
4. Garret JE, Capuano IV, Hammerland LG, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995; 270: 12919-25.
5. Pace AJ, Gama L, Breitwieser GE. Dimerization of the calcium-sensing receptor occurs within the extracellular domain and is eliminated by Cys - Ser mutations at Cys101 and Cys 236. *J Biol Chem* 1999; 274: 11629-34.
6. Brauner-Osborne H, Jensen AA, Sheppard PO, et al. The agonist-binding domain of the calcium-sensing receptor is located at the amino-terminal domain. *J Biol Chem* 1999; 274: 18382-86.
7. Bai M, Trivedi S, Lane CR, et al. Protein Kinase C phosphorylation of threonine at position 888 in Ca²⁺-sensing receptor (CaR) inhibits coupling to Ca²⁺ store release. *J Biol Chem* 1998; 273: 21267-75.
8. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81: 239-97.
9. Kifor O, Moore FD Jr, Wang P, et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1598-606.
10. Gogusev I, Duchambon P, Hory B, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-36.
11. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky E. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 85: 1284-92.
12. Brown A, Zhonei M, Ritter C, Slatopolsky E. Loss of calcium responsiveness in cultured bovine parathyroid cells is associated with a decrease in calcium receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 861-7.
13. Mithai A, Kifor O, Kifor I, et al. The reduced responsiveness of cultured bovine parathyroid cells to extracellular Ca²⁺ is associated with marked reduction in the expression of extracellular Ca²⁺-sensing receptor messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1995; 136: 3087-92.
14. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, Brown AJ. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int* 2001; 60: 1737-44.
15. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 52: 961-8.
16. Brown EM, Wilson RE, Thatcher JG, Marynick SP. Abnormal calcium-related PTH release in normal tissue from patients with adenoma. *Am J Med* 1981; 71: 565-70.
17. Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallotta J, Marynick SP. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 172-9.
18. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, Dusso A, Windus DW, Slatopolsky E. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxycalciferol. A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 1989; 83: 1349-55.
19. Rogers KV, Fox J, Dunn CK, Conklin RL, Lowe SH, Petty BA. Parathyroid gland receptor mRNA levels unaffected by chronic renal insufficiency or low dietary calcium in rats. *Endocrine* 1995; 3: 769-74.
20. Ritter CS, Martin DR, Lu Y, Slatopolsky E, Brown AJ. Reversal of secondary hyperparathyroidism by phosphate

- restriction restores parathyroid calcium-sensing receptor expression and function. *J Bone Min Res* 2002 (in press).
21. Nemeth EF and Fox J. Calcimimetic compounds: a direct approach to controlling plasma levels of parathyroid hormone in hyperparathyroidism. *TEM* 1999; 10: 66-75.
 22. Hammerlansd LG, Garret JE, Hung BCP, Levinthal C and Nemeth EF: Allosteric activation of the Ca²⁺ receptor expressed in *Xenopus laevis* oocytes by NPS 467 and NPS 568. *Mol Pharmacol* 1998; 53: 1083-8.
 23. Fox J, Lowe SH, Petty BA, Nemeth EF. NPS R-568: A type II calcimimetic compound that acts on parathyroid cell calcium receptor of rats to reduce levels of parathyroid hormone and calcium. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 473-9.
 24. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2977-83.
 25. Chin J, Miller M, et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 903-11.
 26. Wada M, Nagano N, Furuya Y, et al. Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 57: 50-8.
 27. Ho C, Conner DA, Pollak MR, et al. A mouse model of human hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Nat Genet* 1995; 11: 389-94.
 28. Antonsen JE, Sherrard SJ, Andress DL. A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 510-1.
 29. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58: 436-45.
 30. Coburn JW, Barri YM, Turner SA, et al. Single doses of the calcimimetic AMG 073 reduce parathyroid hormone levels in a dose dependent manner in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 573A.
 31. Goodman W G, Hladik AG, Turner S A, 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.
 32. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al. The calcimimetic AMG 073 reduce parathyroid hormone, phosphorus and calcium x phosphorus product in patients with ESRD and secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 578A.
 33. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces PTH and CaxP in patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 773A
 34. Druke T, Cunningham J, Goodman WG, et al. Short term treatment of secondary hyperparathyroidism (HPT) with the calcimimetic agent AMG 073. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 764A

No man is an island, entire of itself; every man is a piece of the continent, a part of the main. ... Any man's death diminishes me, because I am involved in Mankind; and therefore never send to know for whom the bell tolls; it tolls for thee.

Ningún hombre es una isla, completa en sí; cada hombre es una parcela del continente, una parte del conjunto. ... La muerte de cada hombre me disminuye, porque estoy involucrado en la Humanidad; y en consecuencia nunca preguntes por quien doblan la campanas; doblan por ti.

John Donne (1571-1631)

Devotions upon emergent occasions. Meditations XVII