

Original

Uso de cinacalcet para el control del hiperparatiroidismo en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal

José M. Orellana^{a,*}, Rafael J. Esteban^a, Yina A. Castilla^a, Rafael Fernández-Castillo^b, Gonzalo Nozal-Fernández^c, María A. Esteban^d, María García-Valverde^a y Juan Bravo^a

^a UGC de Nefrología, Hospitales Virgen de las Nieves y Clínico San Cecilio, Granada, España

^b Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España

^c UGC de Farmacia, Hospitales Virgen de las Nieves y Clínico San Cecilio, Granada, España

^d UGC de Churriana, Distrito Sanitario de Granada, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2015

Aceptado el 19 de octubre de 2015

On-line el 20 de febrero de 2016

Palabras clave:

Cinacalcet

Enfermedad renal crónica

Hiperparatiroidismo secundario

Hormona paratiroidea

Calcio

Fósforo

Marcadores de recambio óseo

R E S U M E N

Antecedentes: Los efectos de cinacalcet en el hiperparatiroidismo secundario (HPTS), persistente o asociado a hipercalcemia han sido descritos en pacientes en diálisis.

Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad de cinacalcet en HPTS no sometido a diálisis y sus efectos sobre marcadores de recambio óseo.

Métodos: Estudio analítico observacional, no aleatorizado, longitudinal, de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) e HPTS (PTH > 80 pg/mL); con normohipercalcemia ($\geq 8,5$ mg/dL), tratados con cinacalcet.

Resultados: La dosis media de cinacalcet fue de 30 mg/día en un 66,7%. Estudiamos 15 pacientes (10 mujeres), con edad de $66,0 \pm 17,93$ años. Etiología desconocida en 20% de los casos. Registramos variables sociodemográficas y parámetros de función renal. Comparamos valores basales, tras 6 y 12 meses. Descendieron los niveles de iPTH ($392,4 \pm 317,65$ vs. $141,8 \pm 59,26$) y calcio ($10,3 \pm 0,55$ vs. $9,4 \pm 1,04$). Aumentaron los valores de fósforo ($3,7 \pm 1,06$ vs. $3,9 \pm 0,85$) y β -CTX ($884,2 \pm 797,22$ vs. $1.053,6 \pm 999,00$), sin variaciones significativas del FG, calciuria y demás marcadores óseos. Registrados 2 abandonos (intolerancia digestiva y paratiroidectomía, respectivamente).

Conclusiones: Cinacalcet a dosis bajas es eficaz en el manejo del HPTS del paciente con ERC no tratado mediante diálisis, al disminuir la iPTH y la calcemia, sin ocasionar efectos adversos graves ni variación significativa de la función renal.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmoagreda7@hotmail.com (J.M. Orellana).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.017>

0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Use of cinacalcet for the management of hyperparathyroidism in patients with different degrees of renal failure

ABSTRACT

Keywords:

Cinacalcet
Chronic kidney disease
Secondary hyperparathyroidism
Parathyroid hormone
Calcium
Phosphorus
Bone turnover markers

Background: The effects of cinacalcet in persistent and/or hypercalcaemia-associated secondary hyperparathyroidism (SHPT) have been described in patients on dialysis.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of cinacalcet in SHPT not on dialysis and its effects on bone turnover markers.

Methods: Non-randomised, longitudinal, observational, analytical study of patients with chronic kidney disease (CKD) and SHPT (PTH > 80 pg/mL) as well as normo- or hypercalcaemia (≥ 8.5 mg/dL), treated with cinacalcet.

Results: Mean cinacalcet dose was 30 mg/day in 66.7%. We studied 15 patients (10 women), aged 66.0 ± 17.93 years. The aetiology was unknown in 20% of cases. Sociodemographic variables and renal function parameters were recorded. We compared values at baseline as well as after 6 and 12 months. Calcium (10.3 ± 0.55 vs. 9.4 ± 1.04) and iPTH (392.4 ± 317.65 vs. 141.8 ± 59.26) levels decreased. Increased levels of phosphorus (3.7 ± 1.06 vs. 3.9 ± 0.85) and β -CTX (884.2 ± 797.22 vs. 1053.6 ± 999.00) were detected, although there were no significant changes in GFR, urinary calcium or other bone markers. Two patients withdrew from the study (gastrointestinal intolerance and parathyroidectomy, respectively).

Conclusions: Cinacalcet at low doses is effective in the management of SHPT in CKD patients who are not on dialysis. Its use reduces iPTH and calcaemia, without causing serious side effects or significant changes in renal function.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Cinacalcet (Mimpara®) es actualmente el único calcimimético con indicación aprobada en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tratados mediante diálisis¹⁻³, así como en el hiperparatiroidismo primario (HPTP) causado por adenoma o carcinoma de paratiroides de pacientes no subsidiarios de paratiroidectomía, o con enfermedad persistente tras ella². Se ha empleado con éxito en el HPTS residual del trasplante renal, si bien no dispone de la indicación⁴.

Actúa como un modulador alostérico positivo del receptor sensible al calcio que se expresa en múltiples tejidos como las glándulas paratiroides, riñón, hueso (sobre todo en osteoclastos) y vasos sanguíneos⁵. Su activación aumenta la transducción de señales, presumiblemente induciendo cambios conformacionales intracelulares y reduciendo el umbral de sensibilidad al calcio, lo que, a nivel glandular, se traduce en menor producción y secreción de hormona paratiroidea (PTH), esencial en el manejo del HPTS resistente o asociado a hipercalcemia de pacientes en diálisis, en los que también ha mostrado modificación sobre los marcadores de recambio óseo^{6,7}.

Menos conocidos son sus efectos en pacientes con función renal alterada no tratados con diálisis, en los cuales el trastorno mineral-óseo (TMO) asociado a la ERC es prácticamente una constante⁵⁻⁷. Dentro de esta última denominación encontramos no solo alteraciones del calcio, fósforo, PTH o vitamina D propiamente sino también del remodelado, volumen y resistencia esquelética, además de calcificaciones vasculares o de tejidos blandos^{7,8}. Se sabe que en pacientes con ERC la

determinación de productos de degradación del colágeno y de los marcadores clásicos de recambio óseo ha mostrado mayor utilidad que la densitometría ósea como predictores del riesgo de fracturas, de ahí la importancia de su estudio⁷.

El presente trabajo pretende determinar la eficacia y seguridad de cinacalcet en el tratamiento del HPTS del paciente con ERC no tratado con terapia renal sustitutiva, en el que por sus niveles de calcio sérico no sea seguro el uso de vitamina D y sus derivados, o en aquellos con enfermedad severa y contra-indicación quirúrgica, además de describir sus efectos sobre los marcadores de remodelado óseo.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio observacional, longitudinal, en una cohorte de pacientes seguidos en las consultas externas de nuestro centro. Se incluyó a pacientes con diagnóstico de HPTS (nivel de iPTH > 80 pg/mL), ya con hipercalcemia (lo que limitaba el uso de quelantes cálcicos del fósforo, vitamina D o sus análogos), ya con normocalcemia (calcio corregido $\geq 8,5$ mg/dL) resistente a dichos tratamientos, y con ERC en estadios 3-5 (filtrado glomerular estimado [FGe] entre 60 y <15 mL/min/1,73 m²).

Se registraron variables sociodemográficas de la muestra.

En cada paciente se solicitó el empleo de cinacalcet por uso compasivo en esta indicación, y fue autorizado.

Los pacientes iniciaron tratamiento con cinacalcet a dosis de 30 mg en dosis única administrada por la mañana, y se ajustó la dosis según resultado evolutivo.

Se calculó el FGe empleando la fórmula MDRD-4, y se determinaron niveles de iPTH, calcio, P, osteocalcina (OC), fosfatasa

alcalina total (FA), *betacrosslap* (β -CTX) y P1NP, empleando las técnicas estándares de nuestro laboratorio⁹. Tales variables se registraron en los momentos basal, al 6.º y al 12.º mes respecto a la fecha de inicio del tratamiento con cinacalcet. Registramos reacciones adversas e interrupciones de este tratamiento, así como medicación asociada a base de quelantes del fósforo (cálcico o no cálcico), análogos de la vitamina D y bifosfonatos.

Los variables discretas se resumieron mediante frecuencias y porcentajes, y las continuas tanto en medias \pm desviación estándar (DE), como en medianas y percentiles (P25 y P75). El análisis se realizó con el mayor número de sujetos con datos observados y registrados para cada variable, ya que no se reemplazaron valores perdidos; en todo caso siempre fue $n \geq 9$. Recurrimos al análisis de 2 vías de Friedman para el estudio del cambio en las variables en los momentos basal, al 6.º y al 12.º mes, y a la prueba de rangos con signos de Wilcoxon para el cambio tras un año. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM® SPSS® Statistics v. 19. El nivel de significación se fijó en 0,05.

Resultados

Se incluyó a 15 pacientes, 10 de ellos mujeres, con edad media de $66,0 \pm 17,93$ años. Según la clasificación de la ERC por estadios, se distribuyeron en estadio 3 (8 pacientes); estadio 4 (3 pacientes) y estadio 5 (4 pacientes). La causa de ERC fue vascular (7 pacientes), glomerular (3 pacientes), intersticial (un paciente), diabética (un paciente) y no filiada (4 pacientes).

Antes de iniciar el tratamiento con cinacalcet, los pacientes tomaban paricalcitol en el 50,0%, quelantes de P no cálcicos en el 13,3%, bifosfonatos en el 26,6%, y se mantuvieron. La dosis de inicio de cinacalcet en la mayoría de los pacientes fue 30 mg/día, y al año de $36,2 \pm 14,09$ mg/24 h.

En la *tabla 1* se recogen los valores evolutivos de FGe y metabolismo mineral-óseo tras tratamiento con cinacalcet, así como los resultados de las comparaciones realizadas.

La iPTH media al inicio era $392,4 \pm 317,65$, y de calcemia $10,3 \pm 0,55$. Se evidenció una disminución del 64% de los niveles de PTH a los 12 meses ($Media_{12 \text{ mes}} = 141,8$) comparados con los valores de PTH iniciales ($Media_{Inicial} = 392,4$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Friedman, $X^2(2) = 8,222$; $p = 0,016$; Wilcoxon, $Z = -2,599$; $p = 0,009$). Los valores de calcio sérico descendieron en una proporción de 9,0% a los 12 meses ($Media_{12 \text{ mes}} = 9,4$) comparados con los valores de calcio iniciales ($Media_{Inicial} = 10,3$) en forma significativa por ambos métodos (Friedman, $X^2(2) = 7,800$; $p = 0,020$; Wilcoxon, $Z = -2,832$; $p = 0,005$) (*tabla 1* y *fig. 1*).

Por otro lado, encontramos aumento del nivel medio de P sérico del 5,0% tras un año ($Media_{12 \text{ mes}} = 3,9$) comparados con los valores iniciales ($Media_{Inicial} = 3,7$) sin significación estadística según Friedman, $X^2(2) = 5,250$; $p = 0,072$; aunque significativa según Wilcoxon, $Z = -2,599$; $p = 0,011$; y de los niveles del marcador de resorción ósea β -CTX del 19,0% a los 12 meses ($Media_{12 \text{ mes}} = 1.053,6$) comparados con los valores de CTX iniciales ($Media_{Inicial} = 884,9$), que alcanzan significación estadística según el test de rangos de Wilcoxon ($Z = -2,045$; $p = 0,041$); no así según Friedman $X^2(2) = 1,000$; $p = 0,607$. No hubo diferencias evolutivas de los valores medios de calciuria, FGe, OC, P1NP y FA.

Tabla 1 – Evolución del filtrado glomerular estimado y metabolismo óseo-mineral en pacientes con hiperparatiroidismo secundario por ERC no tratados mediante diálisis tras tratamiento con cinacalcet: comparaciones en los instantes basal, al 6.º mes y al 12.º mes

	N	Basal			6 meses			12 meses			P ^a
		Media (DE)	Mediana (P25; P75)	Media (DE)	Mediana (P25; P75)	Media (DE)	Mediana (P25; P75)				
Creatinina (mg/dL)	12	2,45 (1,30)	2,03 (1,43; 3,57)	2,51 (1,52)	1,68 (1,21; 4,25)	2,75 (1,52)	1,87 (1,58; 4,32)	0,099			
Urea (mg/dL)	12	99,60 (51,10)	72 (59; 133)	93,67 (51,10)	72,0 (59; 133)	117,83 (57,05)	95 (75,7; 138,2)	0,117			
PTH (pg/ml)	10	392,47 (317,65)	294 (176,0; 556)	293,1 (464,6)	146 (110; 253)	141,8 (59,26)	142,0 (98,7; 178,8)	0,009			
Calcio sérico (mg/dl)	14	10,3 (0,55)	10,45 (10,1; 10,7)	9,8 (1,06)	9,3 (8,9; 10,6)	9,37 (1,04)	9,3 (8,5; 10,4)	0,005			
Calciuria (mg/24h)	10	0,16 (0,18)	0,09 (0,7; 0,17)	0,26 (0,21)	0,15 (0,10; 0,48)	0,18 (0,90)	0,21 (0,1; 0,26)	0,154			
P sérico (mg/dl)	10	3,7 (1,06)	3,55 (2,95; 4,32)	3,71 (0,67)	3,65 (2,97; 4,37)	3,88 (0,85)	3,6 (3,3; 4,4)	0,011			
Filtrado glomerular estimado (mL/min/1,73 m ²)	11	29,78 (15,35)	28,81 (14,4; 41,03)	33,44 (24,00)	28,63 (14,9; 48,1)	31,02 (17,42)	33,28 (14,3; 44,46)	0,807			
Betacrosslaps (pg/ml)	11	884,92 (797,2)	616 (248; 1309)	1657,67 (1291,71)	1785 (571; 2109)	1053,63 (999,0)	763 (461; 1129)	0,041			
Osteocalcina (ng/ml)	11	226,9 (460,7)	53,0 (19; 219)	122,1 (91,32)	140,0 (23; 181)	86,45 (125,6)	29 (18; 83)	0,919			
Fosfatasa alcalina total (U/l)	10	110,83 (88,21)	81,5 (65,0; 126,8)	133,85 (86,67)	121,0 (91; 130,0)	78,3 (26,9)	73,0 (54,5; 100,7)	0,833			
P1NP (ng/ml)	10	149,08 (166,0)	99 (42,5; 207,5)	217,7 (250,62)	123,5 (55,8; 282)	126,9 (132,6)	82,5 (46; 171)	0,314			

^a Calculado según la prueba de rangos con signos de Wilcoxon para basal y 12 meses. Negrita: significancia estadística ($p < 0,05$; PTH, Fósforo, calcio, betacrosslap).

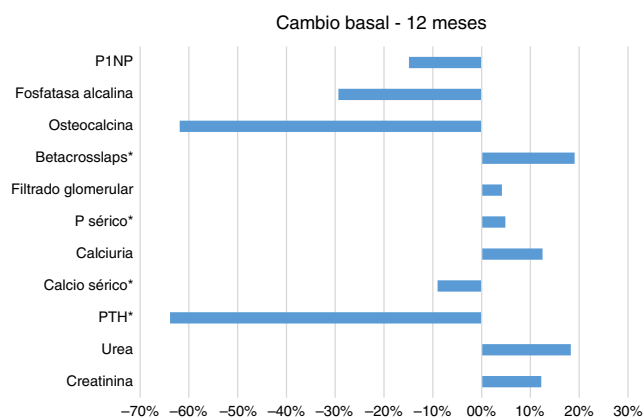


Figura 1 – Porcentaje de cambio del FGe y del metabolismo mineral-ósea tras trat* con cinacalcet entre valores basal y 12° mes. * Representa significancia estadística.

Durante el estudio 2 pacientes (13,3%) abandonaron cinacalcet: uno por intolerancia digestiva y otro por paratiroidectomía.

Discusión

Hemos demostrado en nuestro estudio piloto que cinacalcet es eficaz en el control del HPTS asociado a ERC en pacientes no tratados mediante diálisis, con descenso de los niveles de PTH y calcio, y sin detectar efectos adversos graves.

El HPTS y el TMO son habituales en el manejo de pacientes con ERC^{1,3,5-7}. Ambas entidades clínicas suponen una carga sanitaria importante debido a su amplia asociación con el aumento del riesgo cardiovascular, de mortalidad y del desarrollo de fracturas en este grupo de pacientes^{3,5,8}. Algunos estudios incluso destacan la implicación diferencial de cada factor del TMO con la mortalidad (relación calcio-mortalidad > fósforo-mortalidad > PTH-mortalidad)^{3,8}. En pacientes con ERC habitualmente se recurre al control de las alteraciones relacionadas con el HPTS y el TMO, manejando factores desencadenantes: a través de restricción dietética de fósforo, el uso de quelantes tanto cálcicos como no cálcicos, e incluso mediante aporte de aquellos deficitarios como la vitamina D (o sus análogos)^{3,6,10}. En algunas ocasiones las medidas antes mencionadas se vuelven improductivas, e incluso contraproducentes, al aumentar el riesgo de calcificación vascular o de tejidos blandos, en pacientes con calcemias basales elevadas^{5,11}.

Los calcimiméticos ofrecen una ventaja terapéutica al actuar sobre los principales factores fisiopatológicos de ambas entidades, de por sí ampliamente relacionadas. En primer lugar, reducen los niveles séricos de PTH mediante la disminución de su expresión génica y, ejerciendo un estímulo para la síntesis del receptor de vitamina D en la glándula paratiroides, se aumenta la sensibilidad a su acción y posterior supresión^{2,5,6,12,13}. Algunos estudios demuestran estímulo de la calcitonina, lo que se vería implicado en la reducción de los niveles de calcio. En cuanto al P, sabemos que con FG < 60 mL/min/1,73 m², existe una activación y aumento de los niveles de la hormona fosfatúrica FGF-23, inhibiendo esta

última la misma síntesis de calcitriol^{2,3}. Lo anterior probablemente estaría implicado en una adaptación fisiológica del organismo con la intención de mantener niveles mejor controlados de P hasta estadios de ERC avanzada³.

Se dispone de escasos trabajos que hayan estudiado los efectos de cinacalcet en ERC fuera de diálisis: en nuestro conocimiento al menos 2^{4,5}, de los cuales ninguno indaga sobre los efectos del fármaco en estadios de ERC tan tempranos ni sobre efectos sobre el remodelado óseo, por lo que nuestros hallazgos serían novedosos. Encontramos que, tras un año de uso de cinacalcet en pacientes con ERC en estadios 3-5 (K/DOQUI), se verifica una disminución significativa de los niveles séricos de PTHi de alrededor del 65% y de calcio de casi un 10% respecto a niveles basales. Lo anterior se corresponde con efectos demostrados de fármaco en pacientes en diálisis^{1,5,12}, incluso guardando bastante correlación con los niveles de reducción encontrados en dicho grupo de pacientes^{1,3,11}. Por otro lado, se evidencian resultados discordantes con pacientes en diálisis en cuanto a la respuesta de los niveles séricos de P y de β -CTX, cuya respuesta en los estudios realizados ha sido normalmente a la baja^{8,10-13}, por lo tanto, no se corresponde con el aumento de un 5% y un 19%, respectivamente, presentado en nuestra cohorte. Probablemente lo anterior se explique debido a la disminución de la PTH y sus efectos fosfatúricos en pacientes que todavía conservan FG, además de la reciente implicación de cinacalcet en reducción de los niveles de FGF-23¹².

Los marcadores de remodelado óseo son un reflejo dinámico de la actividad síntesis/degradación de todo el esqueleto, a diferencia de la densitometría/radiografía, que se enfocan en una parte estática de dicha actividad. El ciclo de remodelado óseo tarda de 3 a 6 meses en condiciones normales. Cuando se produce degeneración de colágeno tipo I, tanto porciones amino- como carboxiterminales son detectadas en el torrente sanguíneo y orina¹⁴. Existen marcadores más específicos de formación ósea, relacionándose algunos sobre todo con actividad osteoblástica (OC, P1NP y FA) y otros con resorción ósea o actividad osteoclástica (ICTP, CTX y NTX)¹⁴. Su utilidad se basa en la determinación de la tasa de recambio óseo, riesgo de fracturas y como factor pronóstico de respuesta al tratamiento de las enfermedades óseo-metabólicas^{7,14}. Para determinar la salud ósea, sin embargo, la biopsia y marcaje con tetraciclina continúa siendo el *gold standard*^{7,14}. La monitorización de β -CTX es útil en la verificación de respuesta a terapia antirresortiva, con mayor respuesta cuantos más altos sean los valores iniciales de dicho marcador^{1,6,7,12}. La evolución de los niveles de β -CTX no se corresponde con la que se ha encontrado en trabajos previos realizados a pacientes que usan cinacalcet en hemodiálisis¹; sin embargo, no disponemos de estudios realizados en pacientes no tratados mediante diálisis. Cabe mencionar que alrededor del 27% de los pacientes que estudiamos estaban tratados con antirresortivos, al contar con FG superiores a 30 mL/min, aunque desconocemos si existen implicaciones asociadas al uso de cinacalcet y nuestros hallazgos, por lo que creemos que debería profundizarse en el tema.

No apreciamos tendencias a la mejoría del FG ni a la reducción o aumento de la calciuria, por lo que la reducción de los niveles de calcio sérico en nuestros pacientes probablemente no se relacione con una mayor eliminación de dicho ión.

Nuestras conclusiones pueden verse limitadas por el reducido número de pacientes y el método de recogida de datos que puede prestarse a sesgos de selección o información.

Conclusión

Cinacalcet es efectivo disminuyendo los niveles de iPTH y calcio en pacientes con ERC que no siguen técnicas de depuración renal. Su margen de seguridad es similar al de pacientes en diálisis, ya que durante el período de observación no se mostraron efectos adversos graves. No se encontró variación significativa de la función renal en los sujetos seguidos. Se observó aumento del fósforo sérico y del marcador de resorción ósea β -CTX.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionados con el contenido del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Haoauri O, Osorio JM, Esteban RJ, Perán F, Bravo J, Asensio C. Evolución de los marcadores óseos durante el tratamiento con cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis. *Dial Trasp.* 2007;28(1):4-9.
- Rothe HM, Liangos O, Biggar P, Petermann A, Ketteler M. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2011;5. Art. ID 415719.
- Bover J, Aguilar A, Venegas J, Jofré R. En: Cannata J, Castela A. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica: avances en patogenia, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Ed. Wolters and Kluwer; 2010. pp. 229-238.
- Torregrosa JV, Morales E, Díaz JM, Crespo J, Bravo J, Gómez G, et al. Cinacalcet in the management of normocalcaemic secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation: One-year follow-up multicentre study. *Nefrología.* 2014;34(1):62-8.
- Evenepoel P. Calcimimetics in chronic kidney disease: Evidence, opportunities and challenges. *Kidney Int.* 2008;74:265-75.
- Lindberg J. Calcimimetics: A new tool for the management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;65:S33-6, 9.
- Arbolea L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin.* 2011;7(S2): S18-21.
- Cunningham J, Danae M, Olson K, Klassen P, Chertow G. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCL on the cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793-800.
- Morales AI, Górriz JL, Plancha MC, Escudero V, Pallardó LM. Análisis de la variabilidad en la determinación de la hormona paratiroidea intacta (PTH-i) según el método empleado para procesar la muestra. *Nefrología.* 2009;29(4):331-5.
- Leonard O, Spaak J, Goldsmith D. Regression of vascular calcification in chronic kidney disease – feasible or fantasy? A review of the clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:560-72, 4.
- Quarles L. Cinacalcet HCL: A novel treatment for the secondary hyperparathyroidism in stage 5 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:24-8.
- Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D, Khan S. Paricalcitol or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: Results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:899-905.
- Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, Martínez-Moreno JM, Peralta-Ramírez A, Perez-Martinez P, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:282-9.
- Romero C, Manrique S, Rodríguez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin.* 2012;8:149-52.