EFICACIA CLINICA DEL CINACALCET EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Carlos Andrés Tafur Monje

Universidad El Rosario
Facultad de Medicina
Especialización en Endocrinología.
2014

Universidad del Rosario

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Endocrinología clínica.

EFICACIA CLINICA DEL CINACALCET EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Investigación de Postgrado

Carlos Andrés Tafur Monje

Trabajo de grado para optar por el título de Especialista en Endocrinología

Tutor Clínico:

Dr. Miguel Omeara

Tutor Epidemiológico:

Dra. Lina Morón Duarte

APROBACION

"La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia".

PAGINA DE AGRADECIMIENTOS

Objetivos: Realizar una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad del Cinacalcet en el control del calcio sérico y paratohormona en los pacientes con hiperparatiroidismo primario leve a moderado.

Metodología: se realizó una revisión sistemática de la literatura, en las bases de datos de Pubmed, Cochrane, Embase, Clinical Trials tesis internacionales y publicaciones Iberolatinoamericana de artículos desde el 2002 hasta junio del 2014, en inglés y español, así como búsqueda secundaria en artículos de revisión.

Resultados: Se incluyeron 7 estudios en la revisión (dos ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios abiertos), demostrando una disminución de -1,25 (-1,5, -1,01) ($p<0,00001$) del calcio sérico con el uso del Cinacalcet al compararlo con placebo. La disminución de la PTH fue inconsistente, al reportar una disminución significativa de la PTH sólo en un estudio; tampoco se observaron cambios en la densidad mineral ósea. Los efectos adversos reportados en los ECA reportaron RR= 0,86 (0,41-1,72). La hipocalcemia fue encontrada en 5 de los 6 estudios, respondiendo universalmente al ajuste del fármaco.

Conclusiones: Se encontró una reducción del calcio sérico a niveles normales, sin cambios significativos en la PTH y en la densidad mineral ósea en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Respecto a la seguridad no se encontraron efectos adversos serios, sin embargo las variables de mortalidad, reducción del riesgo de fracturas y el riesgo cardiovascular no ha sido adecuadamente evaluado en el hiperparatiroidismo primario.

Palabras clave: cinacalcet, hiperparatiroidismo primario, hormona paratiroidea, calcio, revisión.

Objectives: to perform a systematic review to assess the efficacy and safety of cinacalcet in the control of serum calcium and parathyroid hormone in patients with mild to moderate primary hyperparathyroidism.

Methods: we conducted a systematic review in PubMed, Cochrane, Embase, Clinical trials, international thesis and Ibero American publications published between 2002 and June 2014 in English and Spanish, and secondary search in review articles.

Results: We included 7 studies in this review (two RCTs and five open studies). We found clinically significant decrease of -1,25 (-1,5, -1,01) ($p<0,00001$) in serum calcium level with Cinacalcet. PTH diminution was inconsistent as only one study reported a significant decrease in PTH; no changes were observed in bone mineral density. RR for adverse effects reported was 0.86 (0.41 to 1.72). Hypocalcemia was found in 5 of the 6 studies, universally responding to adjustment of the drug.

Conclusions: we found a significant reduction in serum calcium to normal levels without significant changes in PTH and bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. Regarding drug safety, no serious adverse effects were found, however the variables of mortality, fractures risk reduction and cardiovascular risk has not been properly evaluated in primary Hyperparathyroidism.

Key words: Cinacalcet, Hyperparathyroidism, Primary; Review, Calcium, Parathyroid Hormone

Tabla de contenido

I. Introducción 10
II. Planteamiento del problema 11
III. Justificación 12
IV. Marco teórico 13
V. Objetivos 17
VI. Metodología planteada 18
VII. Cronograma de actividades 22
VIII. Presupuesto 23
IX. Resultados 26
1. Resultados de la búsqueda 26
2. Estudios incluidos 27
3. Estudios excluidos: 29
4. Riesgo de sesgo: 29
5. Resultados de la intervención: 31
X. Discusión 36
XI. Conclusiones 39
XII. Conflicto de intereses 39
XIII. Recomendaciones 40
XIV. Referencias 41
Anexo 1: Formato de extracción de datos 45
Anexo 2 Estrategia de búsqueda 46
Anexo 3 Características de los estudios 49
Anexo 4 Estudios excluidos 53
Anexo 5 Formato tipo artículo 55

Lista de tablas y gráficas

Figura 2, *Gráfico de riesgo de sesgo por dominios* 30
Figura 3, *Diferencia de medias del calcio* 31
Figura 4, *efectos adversos* 32

Tabla 1, *estudios incluidos en la revisión* 28
Tabla 2, *rieso de sesgo por estudio* 30
Tabla 3, *Estudios clínicos aleatorizados* 33

I. Introducción

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por una hipersecreción de la hormona paratiroidea, provocando hipercalcemia e hipercalciuria, con el consiguiente compromiso renal y multiorgánico.

Representa un desafío para el clínico debido a la dificultad que representa el control adecuado del calcio sérico, la PTH (hormona paratiroidea) y de la densidad mineral ósea con pocos efectos adversos. Entre los medicamentos usados para su tratamiento se encuentran los antiresortivos, estrógenos (para las mujeres), vitamina D, siendo la cirugía el mejor tratamiento para curar la enfermedad.

Por esta razón, en pacientes con contraindicación para la paratiroidectomía, falla del procedimiento o en caso de pacientes asintomáticos que no acepten la intervención, el reto para el control es aún mayor.

Recientemente se han propuesto los agentes calcimiméticos para el control del calcio sérico, siendo aprobada inicialmente para el hiperparatiroidismo secundario, con resultados promisorios para el primario persistente en caso de hipercalcemias severas.

Debido a esto, se decidió hacer una revisión sistemática con el fin de encontrar la mejor literatura disponible para evaluar la eficacia y seguridad del Cinacalcet en el hiperparatiroidismo primario leve a moderado.

II. Planteamiento del problema

El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia y debe ser considerada en cualquier persona con niveles elevados de calcio sérico.

Actualmente la prevalencia en U.S.A. es aproximadamente 1 por cada 1000 personas, pero puede llegar a 4 por cada 1000 en países como Suecia, incluso con cifras cercanas a 2.1 casos por cada 100 personas en población de 55 a 75 años a principios de los 90´s (1, 10). Una situación que se vuelve más frecuente a medida que se incluya el calcio sérico en los paneles de exámenes de rutina y claramente sintomatología propia de hipercalcemia.

Las estrategias terapéuticas actuales incluyen la intervención quirúrgica con buenas tasas de éxito, obviamente dependiendo de la experiencia del cirujano y el cuadro clínico; y el manejo medico cuando no tiene indicación según las recomendaciones actuales del tercer comité internacional en el manejo hiperparatiroidismo asintomático primario, contraindicación quirúrgica o no deseo por parte del paciente. Dado que la incidencia es más frecuente en población postmenopáusica, aumenta la probabilidad de manejo medico ante las expectativas de vida, con un arsenal limitado en caso de tener hipercalcemias moderadas a severas que no responden a terapias como agentes antiresortivos o suplencias de vitamina D; sin embargo existe una población particular con hipercalcemias leves a moderadas asintomáticas que han sido refractarias a manejo medico convencional y que no presentan síntomas relacionados con calcio sérico elevado.

De aquí surge la pregunta de investigación que enunciamos siguiendo los lineamientos de la estrategia PICO (población, intervención, comparación, desenlace).

- Población: pacientes con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia leve a moderada
- Intervención: agente sensibilizador al calcio Cinacalcet
- Comparación: placebo
- Desenlaces: manejo médico óptimo (eficacia y seguridad del fármaco)

Por tanto la pregunta planteada es: ¿Es el agente sensibilizador a calcio Cinacalcet seguro y efectivo, para el manejo médico óptimo, al compararlo contra placebo en pacientes con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia leve a moderada?

III. Justificación

Las implicaciones del hiperparatiroidismo primario particularmente en pacientes sin indicación o con contraindicación quirúrgica, no deseo voluntario del procedimiento o refractariedad a manejos previos incluyendo el quirúrgico, y que actualmente se encuentren asintomáticos o con síntomas leves a moderados a pesar de niveles altos de calcio sérico, pueden ser serias para su vida y calidad de vida.

Por esto es necesario tener información pertinente acerca de la evidencia de mejor calidad para conocer la eficacia del agente Cinacalcet en el manejo de hiperparatiroidismo primario de leve a moderado.

Se busca conocer el impacto sobre densidad mineral ósea y riesgo de fractura, y el riesgo cardiovascular, así como los efectos adversos asociados, cambios en la calidad de vida y tolerancia a esta medicación.

Actualmente los Endocrinólogos se enfrentan a un desafío al tratar este tipo de pacientes, por lo tanto se busca con esta revisión tener datos precisos para el tratamiento de los pacientes con esta condición que permitan mejorar los tratamientos ofrecidos y brindar mejores datos de seguridad para su uso.

De igual manera se podrán descubrir vacíos existentes con esta medicación, permitiendo encontrar nuevas preguntas clínicas e hipótesis novedosas que generen la posibilidad de estudios clínicos posteriores en este tópico.

IV. Marco teórico

La hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo primario es una de las causas endocrinas más comunas con una incidencia estimada en estados unidos de 22 casos por 100,000 personas por año y una prevalencia de 1-4 por 1000 individuos en la población general. (1) Puede ocurrir a cualquier edad; sin embargo es más común en la población femenina postmenopáusica.

La homeostasis del calcio está estrechamente regulado por tres hormonas reguladores del calcio: PTH (paratohormona), la 1,25-dihidroxi-vitamina D, y la calcitonina. Una disminución en el calcio sérico es detectada por el receptor de calcio-detección (CASR) en las células principales de las glándulas paratiroides y aumenta la síntesis y secreción de PTH generando mayor reabsorción de calcio en el túbulo distal; además estimula los osteoclastos mediado por la resorción ósea, y aumenta la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D en la túbulo proximal renal. Los aumentos en los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D conducen a una mayor absorción intestinal de calcio y de fosfato, así como la movilización de calcio del esqueleto (9). Así, el efecto de estas 3 hormonas regula de manera estricta el nivel de calcio con un margen muy estrecho a nivel sérico. La liberación de factor de crecimiento de fibroblastos-23 es estimulada por la 1,25-dihidroxivitamina D y aumenta las pérdidas de fosfato renal, reduciendo la secreción de PTH, e inhibiendo la hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D.

Las elevaciones del calcio en suero disminuyen la síntesis y secreción de PTH e incentiva las pérdidas de calcio renal; también disminuye la 1,25-dihidroxivitamina D, y baja la liberación de calcio desde el hueso. Las pérdidas renales de calcio también se ven aumentadas por los efectos directos de calcio en la CASR en el túbulo renal distal. Estos efectos son indispensables en la regulación de los niveles séricos de calcio (8).

El hiperparatiroidismo primario es usualmente reconocido como resultado de la alteración bioquímica de las pruebas de calcio secundario en la búsqueda de etiología de pacientes con trastornos de baja masa ósea, siendo más frecuente en población mayor a los 45 años y género femenino. (30)

Dentro de las posibles causas involucradas con el hiperparatiroidismo primario están la exposición a radiación teniendo un riesgo relativo dosis dependiente y dependiendo de la

fuente de exposición; sin embargo en algunos estudios comparativos de población expuesta vs. No expuesta no siempre existe una relación causal (31, 32). Adicionalmente, se han descrito otras factores como la exposición a terapia con yodo en algunos reportes de caso (33), la baja ingesta de calcio (34) y factores genéticos y defectos cromosómicos tales como ciclina D1/PRAD1 para tumores esporádicos y mutaciones con pérdida de la función en genes como MEN1 o HRPT2 con componente familiar (35).

La presentación clínica del hiperparatiroidismo primario en los últimos años ha cambiado de una forma sintomática severa como desordenes cognitivos y debilidad muscular (3), alteraciones renales como nefrocalcinosis y compromiso óseo como osteítis fibrosa cística, a una forma más silente o asintomática llegando a ser aproximadamente el 80% de los casos clínicos en esta patología. (2)

Los parámetros clínicos relevantes incluyen el perfil bioquímico dado por la *hipercalcemia*, siendo moderada, usualmente dentro de 1 mg/dl por encima del rango normal y *PTH* elevada usualmente de 1,5-2 veces por encima del límite normal, aunque en 10-20% de los pacientes pueden tener niveles de PTH ligeramente elevada y dentro de parámetros normales considerándose un nivel inapropiadamente elevado. En pacientes asintomáticos, la concentración sérica de *fósforo* no necesariamente esta disminuida, y la *excreción urinaria de calcio* se encuentra incrementada únicamente en un tercio de los pacientes (14), teniendo en cuenta como diagnóstico diferencial la hipercalcemia hipocalciurica familiar que tiene perfil bioquímico de PTH elevada con niveles bajos de calcio en orina y ratio aclaramiento $Ca/Cr < 0.01$ (37).

La *densidad mineral ósea* del tercio de radio distal (hueso cortical) usualmente se encuentra disminuida, mientras que en la zona lumbar (esponjoso) puede estar preservada, y la cadera (esponjosa y cortical) puede tener una DMO intermedia entre el radio y la columna lumbar, por esto las secuelas clínicas asociadas con el hiperparatiroidismo pueden darse por incremento del *riesgo de fracturas* en el hueso cortical. (14, 25)

A nivel psiquiátrico se han reportado cambios en el estado mental, psicosis, fatiga, debilidad intelectual, depresión leve, y cambios en la calidad de vida (26). Finalmente, a nivel cardiovascular las manifestaciones incluyen hipertensión, arritmias e incremento de la mortalidad por infartos y enfermedad cerebrovascular. (14)

En la mayoría de los pacientes (99%), la causa del hiperparatiroidismo primario es benigna, particularmente un adenoma único (85%) (5). La hiperplasia multiglandular está presente en aproximadamente 5 a 10% de los casos, y el carcinoma afortunadamente es raro siendo menos de 1% de los casos y debutando con invasión a los tejidos adyacentes, ganglios linfáticos y metástasis a distancia (8).

Existen algunas condiciones asociadas al hiperparatiroidismo primario como son las formas heredadas y de ellas resalta las neoplasia endocrina múltiple tanto tipo 1 como tipo 2 y síndrome de hiperparatiroidismo con tumor de mandíbula; aunque también se pueden presentar formas aisladas familiares (FIHP), con una presentación clínica que varía respecto a las formas esporádicas teniendo en cuenta la penetrantica, severidad de la hipercalcemia, predisposición a neoplasia y recurrencia post paratiroidectomia (36).

Hay diferentes técnicas de imágenes avanzadas como escenografía, ultrasonografía y gammagrafía con sestamibi, pero en la práctica no son siempre conclusivas. La densitometría por DEXA es necesaria si hay presencia de otros factores de riesgo para fractura como antecedente previo y bajo peso, entre otros. (6)

La paratiroidectomia es el único procedimiento terapéutico capaz de curar la enfermedad, siendo realizada por cirujano endocrino experimentado, con tasas de éxito aproximadas de 90-95%. La cirugía debe ser realizada a todos los pacientes sintomáticos y los pacientes que cumplen con los criterios de la guía desarrollada por el tercer comité internacional en el manejo hiperparatiroidismo asintomático primario (4). Los criterios escogidos para cirugía son niveles de calcio 1.0 mg/dl por encima del nivel normal, depuración de creatinina por debajo de 60 ml/min, densidad ósea en cadera, columna lumbar y radio distal más 2.5 desviaciones estándar o previa fractura por fragilidad y edad menor a 50 años (4). Sin embargo, una porción considerable (aproximadamente 40%) con enfermedad asintomática, se les puede hacer seguimiento sin necesidad de procedimiento quirúrgico ante previas comorbilidades que limiten su intervención. Una pequeña porción experimentan recaídas posterior a su procedimiento, algunos tienen contraindicación quirúrgica y otros no desean contemplar la cirugía.

El manejo médico de Hiperparatiroidismo primario se ha centrado en la inhibición de la resorción ósea con bifosfonatos y/o estrógenos. Sin embargo, estos agentes no han sido

capaces de normalizar el calcio sérico, así como como la reabsorción renal de calcio en presencia de un exceso de PTH continua (8).

Las personas con hiperparatiroidismo primario leve se pueden tratar con terapia de agentes antiresortivos destinados a la protección del esqueleto proporcionando y previniendo la disminución progresiva de la densidad mineral ósea. Otras alternativas como la reposición de niveles de vitamina D ha generado mucha controversia por el riesgo de elevación de calcio sérico y urinario y la recomendación actual es medir niveles de 25 OH vitamina D y tratar si niveles están por debajo de 20 ng/ml pero con vigilancia estricta del calcio (4). Los calcimiméticos pueden ser eficaces en la reducción de calcio en suero y la PTH y pueden ser de valor en los pacientes con hiperparatiroidismo primario leve a severo o individuos que no pueden o no están dispuestos a proceder con la cirugía (8).

El clorhidrato de Cinacalcet es un modulador alostérico del receptor de detección de calcio, que sensibiliza el receptor a la concentración de calcio extracelular, lo que lleva a una disminución en la síntesis y la secreción de PTH (7). Cinacalcet ha demostrado disminuir y normalizar el calcio sérico en un amplio espectro de pacientes con hiperparatiroidismo primario, incluyendo el carcinoma de paratiroides y Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). El Cinacalcet ha sido aprobado recientemente en Europa y EE.UU. para el tratamiento de la hipercalcemia moderada a severa en pacientes con Hiperparatiroidismo primario que no pueden someterse a paratiroidectomia y en hipercalcemia severa por carcinoma de paratiroides. La Agencia Europea de Medicinas (EMA) recientemente ha definido con mayor precisión la indicación con hipercalcemias severas que no responden a tratamiento convencional y en quienes está contraindicado o no es clínicamente adecuado el procedimiento quirúrgico (29). Sin embargo, desconocemos la eficacia y seguridad del Cinacalcet, en pacientes asintomáticos o con síntomas leves a moderados, particularmente por reportes de intolerancia al fármaco sin el efecto clínico esperado (28)

V. Objetivos

General

Realizar una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad del Cinacalcet en el control del calcio sérico y paratohormona en los pacientes con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia leve a moderada

Específicos

1. Determinar el cambio en densidad mineral ósea y riesgo fractura con el uso del Cinacalcet.
2. Evaluar arritmias cardíacas con el uso de Cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo primario.
3. Evaluar los efectos adversos, tolerancia y perfil seguridad con el uso de esta medicación en hiperparatiroidismo primario.
4. Conocer variables en medidas de calidad de vida en pacientes con hiperparatiroidismo primario y uso de Cinacalcet

VI. Metodología planteada

1. Diseño: Revisión sistemática de la literatura

2. Criterios de inclusión:

1. Ensayos clínicos en pacientes con hiperparatiroidismo primario confirmado bioquímicamente y/o por imágenes, que tengan hipercalcemia leve a moderada sin indicación quirúrgica.
    a. Ensayos clínicos aleatorizados que comparen Cinacalcet contra placebo
2. Estudios abiertos en pacientes con hiperparatiroidismo primario confirmado.
3. Estudios que incluyan Pacientes mayores de 18 años.

3. Criterios de exclusión:

1. Experimentos cuyo texto completo se encuentre en idioma diferente a inglés o español.
2. Estudios que incluyan combinación de Cinacalcet o placebo con otro medicamento.
3. Pacientes sin estabilidad clínica, en hemodiálisis u hospitalizados
4. Pacientes con cáncer de paratiroides (no incluye MEN)
5. Pacientes con algún tipo de trasplante

4. Estrategia de búsqueda:

Se realiza una búsqueda con los términos Mesh "Hyperparathyroidism, Primary", "Hypercalcemia", "Asymptomatic Diseases", "Hyperparathyroidism", "cinacalcet" y los términos libres "cinacalcet hydrochloride", "alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl) phenyl) propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alphaR)-hydrochloride", Sensipar, "AMG 073", "KRN 1493, en inglés y español.

Se realizó la búsqueda desde el 2002 (aparición del Cinacalcet) hasta junio del 2014.

Las bases de datos serán Cochrane, Embase, Medline/Pubmed; como literatura gris se realizará también la búsqueda en los repositorios institucionales (sitios donde las instituciones publican su propia producción intelectual que no se publica en revistas o libros) y en información Ibero Latinoamérica y tesis internacionales, literatura publicada sobre la eficacia clínica de cinacalcet para el hiperparatiroidismo primario como manejo medico en pacientes que tienen contraindicación o no deseo voluntario para tratamiento quirúrgico y/o refractariedad tras cirugía previa, y que actualmente no presenten síntomas relacionados.

Se realizaron búsquedas de Ensayos controlados aleatorios (ECA) y estudios abiertos (open-label).

Se planteó que en el caso de encontrar dos publicaciones acerca del mismo estudio, escoger la que presenta datos más completos según las variables evaluadas en nuestra revisión, seguido de importancia por el año de publicación.

5. Extracción de datos:

La extracción de datos se realizó con el formato del anexo 1.

En una hoja de Microsoft Excel 2011 para Mac, donde se encuentren los estudios escogidos, se escribirán los hallazgos de cada estudio como resultado principal la variación del calcio sérico, y como desenlaces secundarios los cambios de la paratohormona, densidad mineral ósea, el riesgo de fractura, presencia de arritmias, cambios en calidad de vida, efectos adversos. En esta base de datos se incluye la media, desviación estándar y error estándar de cada brazo en las variables continuas, el número de afectados en cada brazo en las dicotómicas y el total de pacientes de las ramas del estudio. Ver anexo 1

Operacionalización de las variables

Nombre	Definición	Tipo	Valor
Calcio sérico	Promedio del calcio sérico en los pacientes de cada grupo al finalizar el estudio.	Diferencia de medias	-∞-∞
Paratohormona	Medida central de la paratohormona en los pacientes de cada grupo al finalizar el estudio.	Diferencia de medias	-∞-∞
Densidad mineral ósea	Medida central de la densidad mineral ósea de los pacientes sometidos al estudio en cada brazo	Diferencia de medias	-∞-∞
Riesgo de	Proporción de pacientes que padecen	Razón de	0-∞

fractura	fractura en el ensayo clínico en cada grupo	riesgos	
Arritmia	Presencia de cambios en el ritmo cardíaco en los pacientes evaluados en cada grupo de estudio	Razón de riesgos	0-∞
Resorción ósea	Cambio en la fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina o en la medida del N-telopeptido en los grupos evaluados	Diferencia de medias	-∞-∞
Calidad de vida	Cambio en calidad de vida de los sujetos de estudios evaluados	Razón de riesgos	0-∞
Efectos adversos	Incidencia de parestesias, ansiedad, astenia, nauseas, vómitos, fatiga, cefalea, artralgia, diarrea en los sujetos evaluados durante el ensayo clínico	Razón de riesgos	0-∞

6. Evaluación del riesgo de sesgo:

La evaluación del riesgo de sesgo se condujo con la herramienta para evaluar riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane, y se introducen las decisiones y documentación en la tabla de "riesgo de sesgo".

- *Sesgo de selección:* en la selección se tienen en cuenta si se indica cómo se generó la secuencia de aleatorización y si esta se ocultó adecuadamente.
- *Sesgo de realización:* se evaluó de acuerdo al cegamiento de los participantes y del personal acerca de la intervención recibida.
- *Sesgo de detección:* para cada estudio se evalúa si los asesores (investigadores) tenían conocimiento del tratamiento que recibió el participante
- *Sesgo de desgaste:* en cada estudio se describen si existen datos completos, es decir, comparar el número de pacientes que ingresaron al estudio con la razón y cantidad de retirados o excluidos del análisis final.

Se sigue la recomendación de los manuales de York y Cochrane de no usar escalas de evaluación de la calidad (11, 27)

7. Medidas del tratamiento:

Datos dicotómicos: La presencia de fracturas, arritmias, efectos adversos y cambios en calidad de vida se evaluaron como dicotómicas utilizando RR Mantel Haenzel con intervalos del 95% en el programa Review Manager 5, de la colaboración Cochrane (12).

Datos continuos: El calcio sérico, la paratohormona, y la densidad mineral ósea fueron evaluados como variables continuas por lo que se usó diferencia de medias.

Evaluación de la heterogeneidad: la heterogeneidad clínica fue determinada según el investigador de acuerdo a la homogeneidad de los participantes y diseño de los estudios. La estadística fue evaluada con el $I^{2,}$ considerándola si excedía el 50%, al no ser encontrada se usó el modelo de efectos fijos del inverso de la varianza.

Evaluación del sesgo de publicación: se considera la realización del gráfico de embudo para el sesgo de publicación en caso que los estudios sean mínimo 10 (13).

Análisis de sensibilidad: se planteó realizar análisis de sensibilidad con los estudios clasificados como alto riesgo de sesgo para evaluar si existen diferencias en el resultado final.

VII. Cronograma de actividades

Actividad	Responsables	MESES AÑO 2013					MESES AÑO 2014									
		8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Planteamiento de la pregunta	Investigador																
Revisión Bibliográfica	Investigador																
Protocolo de investigación	Investigador																
Presentación a comité de investigación	Investigador																
Recolección de datos	Investigador																
Análisis de resultados	Investigador																
Discusión y conclusiones	Investigador																
Sustentación final	Investigador																
Presentación documento y artículo final	Investigador																

VIII. Presupuesto

PRESUPUESTO GLOBAL
(En pesos $ colombianos)

RUBROS	FUENTES				Total
	Universidad El Rosario		Otras instituciones		
	Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
PERSONAL			5.000.000		5.000.000
EQUIPOS			2.100.000		2.100.000
SOFTWARE			2.000.000		2.000.000
MATERIALES Y SUMINISTROS			600.000		600.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	1.000.000				1.000.000
SERVICIOS TÉCNICOS	2.200.000				2.200.000
TOTAL	**3.200.000**		**9.700.000**		**12.900.000**

Descripción de los gastos de personal

Nombre del Investigador / Experto/ Auxiliar	Formación Académica	Función dentro en el proyecto	Institución de afiliación	Tipo de vinculación	DEDICACIÓN Horas/semana	FUENTES				Total
						Universidad El Rosario		Otras instituciones		
						Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Carlos Tafur Monje	Médico internista. Fellow Endocrinología clínica	Investigador principal, gerente del proyecto, análisis de información y escritura de informes	Universidad El Rosario	Estudiante de postgrado , Programa de endocrinología clínica	10 horas			5.000.000		5.000.000
Totales								**5000000**		**5 000000**

Descripción de equipos a adquirir y del uso de equipos*

*Valorar el uso de equipos hasta por el 10% del valor comercial del equipo

Equipos	Justificación	FUENTES				Total
		Recursos propios de autores		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Computador portátil	Escritura de informes (depreciación de equipo de cómputo por un año a un valor de $400.000			$ 1.100.000		$ 1.100.000
Computador de escritorio	Escritura de informes, análisis de resultados, búsqueda de literatura en internet.			$ 1.000.000		$ 1.000.000
Totales				2.100.000		2.100.000

Descripción de software a adquirir

Software	Justificación	FUENTES				Total
		Recursos propios de autores		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Review Manager 5	Análisis de información			0	0	0
Totales						0

Descripción de materiales y suministros

Descripción de materiales y suministros	Justificación	FUENTES	Total

		Recursos propios de autores		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Papelería suministros de oficina	Informes, fotocopias de encuestas , formatos, guías, impresiones de documentos, comunicaciones, internet, correo, logística de talleres			600.000		600.000
Totales						**600.000**

Descripción de servicios técnicos

Descripción y cantidad de servicios técnicos	**Justificación**	**FUENTES**				**Total**
		Recursos propios de autores		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Trabajo técnico consistente en la búsqueda de estudios, análisis y extracción de datos Procesamiento y análisis de la información.	Revisión de estudios encontrados, información, digitación, depuración y organización de la información. Análisis según objetivos del estudio	$ 2.200.000				2.200.000
TOTAL		**$ 2.200.000**				**2.200.000**

Descripción de bibliografía a adquirir

Descripción del material bibliográfico	**Justificación**	**FUENTES**				**Total**
		Recursos propios de autores		Otras instituciones		
		Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Libros, bases de datos en línea	Artículos Vernakalant Base de datos en línea	$ 1.000.000,00				$ 1.000.000,00
Totales		**$ 1.000.000,00**				**$ 1.000.000,00**

IX. Resultados

1. Resultados de la búsqueda

Se realizó una revisión seriada de la literatura publicada desde el año 2002 (aparición de Cinacalcet) hasta junio del 2014, en las bases de datos de Pubmed, Cochrane, Embase, Clinical Trials tesis internacionales y publicaciones Ibero latinoamericana con los términos Mesh "Hyperparathyroidism, Primary", "Hypercalcemia", "Asymptomatic Diseases", "Hyperparathyroidism", "cinacalcet" y los terminus libres "cinacalcet hydrochloride", "alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alphaR)-hydrochloride", Sensipar, "AMG 073", "KRN 1493", "Asymptomatic Hyperparathyroidism" 'sensipar', 'calcimimetic agent', en inglés y español, así como búsqueda secundaria en artículos de revisión.

Se encontraron 130 publicaciones en las bases de datos, consideradas 20 para revisión del artículo completo, y se evaluaron 7 en esta revisión (dos ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios abiertos) (ver figura 1)

2. Estudios incluidos

Se incluyeron 2 experimentos clínicos aleatorizados donde se compara la eficacia clínica del cinacalcet vs placebo en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Además, se ingresaron a esta revisión 5 estudios abiertos. Ver tablas 1 y 4

En los estudios aleatorizados no existía un grupo extra por lo que se incluyeron el total de los pacientes de estos estudios.

Figura 1, *Flujograma de selección de estudios para la revisión sistemática*

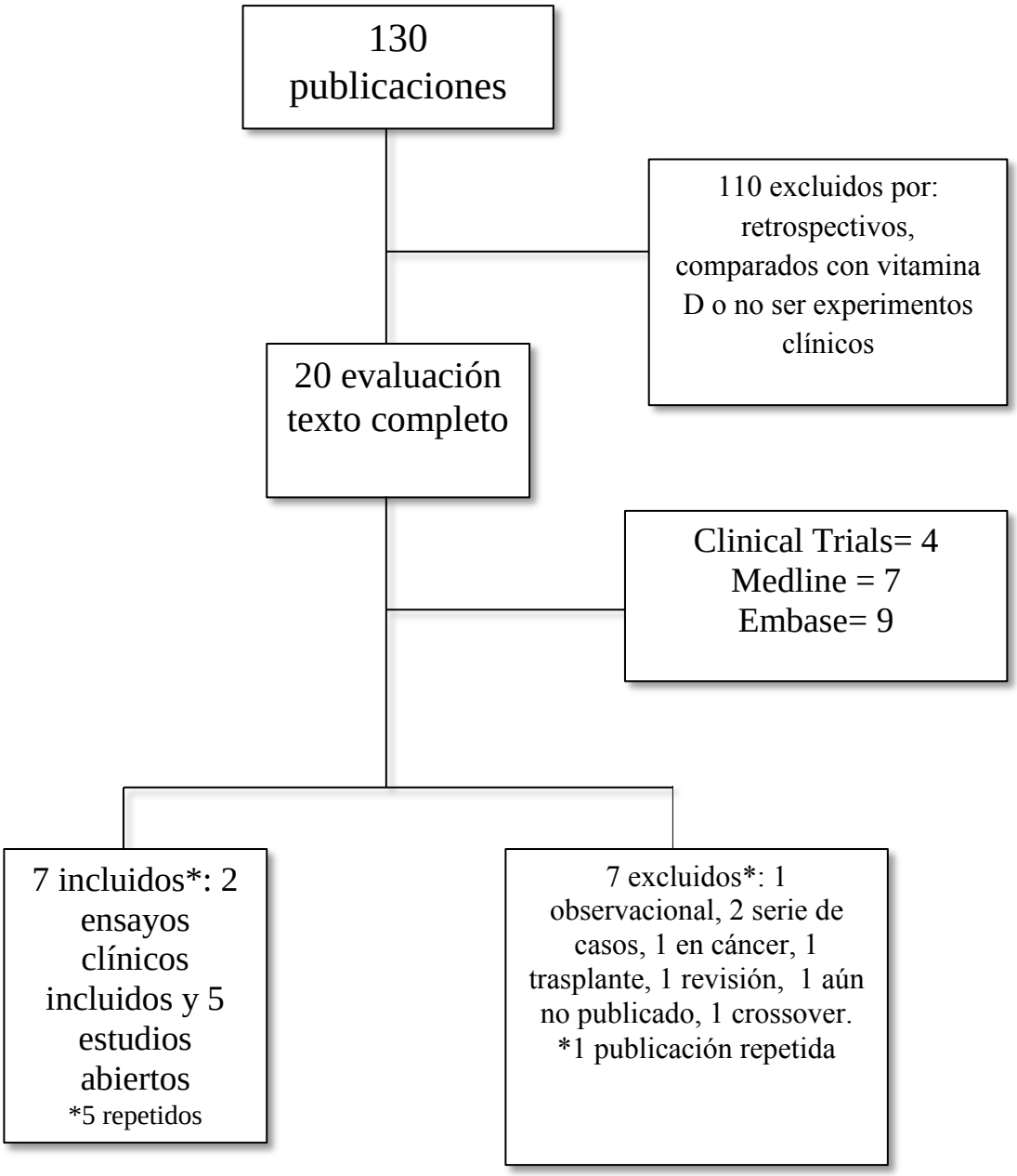


Tabla 1, *estudios incluidos en la revisión*

Autor y año	Total de pacientes*	Grupo Cinacalcet		Grupo Placebo	Criterio de inclusión	Cegamiento	Tiempo de seguimiento
		n	Dosis Cinacalcet	n			
Shoback 2003 (21)	22	16	5 ptes= 50 mg 6 ptes= 40 mg 5 ptes=30 mg	6	Mayor 18 años, medicamente estables, hiperparatiroidismo primario, función renal y hepática aceptable	Doble ciego	15 días
Peacock 2005 (19)	78	30	30 mg BID inicialmente, luego incrementado a 40 mg y 50 mg BID en las semanas 4 y 8 si continuaba hipercalcemia	38	Calcio sérico >10,3mg/dl y PTH plasmática > 45pg/ml	Doble ciego	52 semanas
Marcocci 2009 (24)	17	17	30 mg BID – 90 mg cuatro veces al día	No aplica	Hiperparatiroidismo primario persistente sin indicación o no resuelto después de la para tiroidectomía	Abierto	136 semanas
Peacock 2009 (20)	45	45	30 mg BID aumentado hasta 50 mg BID	No aplica	Calcio sérico >10,3mg/dl y menor de 12,5 mg/dl; PTH plasmática > 45pg/ml	Abierto	4,5 años
Arranz 2011 (23)	17	17	30 mg una o dos veces al día	No aplica	Alto riesgo en la para tiroidectomía, hiperparatiroidismo recurrente o persistente, rechazo a cirugía.	Abierto	9,4 +- 6,4 meses
Cetani 2012 (22)	14	14	30 mg una vez en las mañanas si calcio > 11,5 y 30 mg BID si calcio > 11.5	No aplica	Hiperparatiroidismo primario persistente después de cirugía o contraindicación de cirugía	Abierto	12 meses
Luque 2013 (17)	20	20	30 mg BID, 20 mg una vez al día-60 mg	No aplica	Hiperparatiroidismo primario persistente	Abierto	12 meses

3. Estudios excluidos:

Se excluyeron siete estudios de los considerados para evaluación completa. Las causas fueron: estudio observacional, serie de casos (excluida por no tener métodos estandarizados para los pacientes), pacientes con cáncer de paratiroides o pos trasplante renal, uno es el análisis de tres estudios previos, y se encontró un estudio crossover que también fue excluido. En Clinical Trials se encontró un estudio que cumple con los criterios de inclusión de nuestra revisión, sin embargo se indica que está terminado pero aún no hay publicación ni resultados del mismo. Ver anexo 4

4. Riesgo de sesgo:

Sesgo de selección: en los estudios evaluados en esta revisión, no hay claridad respecto a la técnica de aleatorización y su ocultación por no ser explicadas adecuadamente en ninguno de los estudios.

Sesgo de realización: para este estudio los revisores consideran que es importante el cegamiento de los pacientes, lo cual fue realizado en los ensayos clínicos aleatorizados (19, 21), aunque no se indica el método de cegamiento. En los estudios abiertos, por definición, no existe cegamiento, por lo que se consideran de alto riesgo de sesgo.

Sesgo de detección: en los estudios abiertos los evaluadores conocen el medicamento usado por los pacientes, por ser la metodología de este tipo de estudios. Al tener medidas gruesas y objetivables como parámetros bioquímicos, la falta de cegamiento parecería ser innecesaria. Sin embargo, medidas como calidad de vida, y particularmente, la interpretación de resultados sin grupo de comparación de los evaluadores son afectadas por no tener un grupo control y conocer previamente el fármaco usado por el paciente.

Sesgo de desgaste: en los diferentes estudios no se encontraron resultados incompletos; en el de Shoback 2013 y Peacock 2005, en los únicos reportados pacientes retirados, el retiro de los pacientes fue dado previo al inicio del estudio por lo que no influye en los resultados finales (no relacionado con el fármaco). Ver figura 2 y tabla 2.

Figura 2, *Gráfico de riesgo de sesgo por dominios*

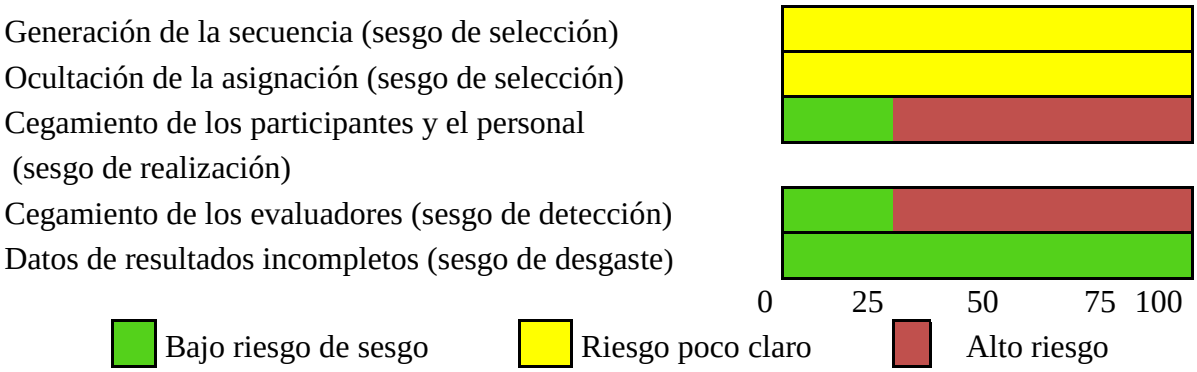


Tabla 2, *riesgo de sesgo por estudio*

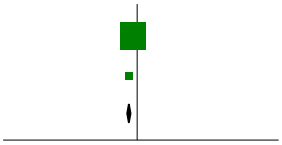
	Generación de la aleatoria de secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultados incompletos
Shoback 2003	?	?	+	+	+
Peacok 2005	?	?	+	+	+
Peacock 2009	?	?	-	-	+
Marcocci 2009	?	?	-	-	+
Arranz 2011	?	?	-	-	+
Cetani 2012	?	?	-	-	+
Luque 2013	?	?	-	-	+

5. Resultados de la intervención:

Nivel de calcio: se demostró una disminución clínica y estadísticamente significativa en el nivel de calcio sérico en cada uno de los ensayos clínicos aleatorizados (p<0,00001); se calculó la desviación estándar tomando como base el rango reportado en el estudio de Shoback 2003, encontrando una diferencia de medias de -1,25 (-1,5, -1,01) a favor del Cinacalcet. Ver figura 3

Los estudios abiertos también reportan este hallazgo; ver tabla 3 y 4

Figura 3, *Diferencia de medias del calcio*

Estudio	Cinacalcet			Placebo			Peso	Razón de riesgos	Diferencia de medias
	Mediana	DE	Total	Mediana	DE	Total		M-H, aleatorio, IC 95%	Efectos aleatorios, IC 95%
Peacock 2005	9,7	0,5	40	10,9	0,7	38	82,6%	-1,2 (-1,47, -0,93)	
Shoback 2003	8,9	0,7	16	10,4	0,6	6	17,4%	-1,5 (-2,09, -0,91)	
Total (IC 95%)			**56**			**44**	**100%**	**-1,25 (-1,5, -1,01)**	
Heterogeneidad: Chi^2 = 0,82, df= 1 (p=0,37); I^2= 0%									
Prueba para el efecto total: Z=9,96 (P <0,00001)									

PTH: los estudios clínicos no demuestran una reducción en la PTH. En el estudio de Shoback la PTH se redujo en un 20,3% en la combinación de los grupos de cinacalcet y en un 1,8% en el grupo placebo (p=0,079), Peacock 2005 la PTH el descenso fue de 7,6% en el grupo intervención vs aumento del 7,7% en el placebo (p < 0,01). Por esta disparidad en el reporte de la intervención, no fue posible realizar el meta análisis de esta variable

Únicamente el estudio de Luque 2013 mostró una disminución significativa de la PTH a la línea de base a 152,47 ±70,16 (p<0,001) con normalización en el 5% después de un año de tratamiento; los demás estudios abiertos reportaron disminución no significativa respecto al estado basal, sin llegar a los límites normales establecidos.

Densidad mineral ósea: únicamente esta reportada en tres de los estudios seleccionados (19, 20, 22) sin reportar diferencias significativas contra el grupo placebo (19) ni respecto al inicio del estudio.

Resorción ósea: se encontró incremento en las variables de resorción ósea evaluadas, las

cuales fueron reportadas en solo algunos de los estudios: el estudio de Peacock2005 encontró un incremento significativo en el N telopeptido y de la fosfatasa alcalina ósea del grupo cinacalcet vs placebo, pero que persistieron dentro del rango normal (p<0,005). En los estudios abiertos, Cetani reporta incremento en la osteocalcina y la fosfatasa alcalina ósea, así como en el telopeotido C terminal sérico (7261 +-4942 basal, 8667+-4197 postratamiento). Marcocci encuentra elevación de la fosfatasa alcalina ósea y del N telopeptido con el cinacalcet (ver tabla 5)

Los demás estudios no incluyen ninguna de las tres variables.

Efectos adversos: los ensayos clínicos aleatorizados no reportan diferencias significativas entre los grupos. Se realizó un meta análisis exploratorio encontrando RR= 0,86 (0,41-1,72). Los más frecuentes reportados en este estudio fueron las parestesias, ansiedad, mareo, cefalea y nauseas; sin embargo, no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos Ver figura 4. En los ensayos clínicos abiertos fueron reportados efectos adversos de leves a moderados, siendo principalmente mareo, debilidad, nauseas, vómitos y parestesias

La hipocalcemia fue encontrada en 5 de los 6 estudios, reportada como efecto adverso del fármaco, la cual respondió universalmente al ajuste del fármaco.

Figura 4, *efectos adversos*

Estudio	Cinacalcet		Placebo		Peso	Razón de riesgos	Razón de riesgos
	Eventos	Total	Eventos	Total		M-H, aleatorio, IC 95%	M-H, aleatorio, IC 95%
Peacock 2005	20	40	22	38	79,5%	0,86 [0,57-1,30]	
Shoback 2003	9	16	4	6	20,5%	0,84 [0,41-1,72]	
Total (IC 95%)		**56**		**44**	**100%**	**0,86 [0,60-1,23]**	
Total eventos	57		78				
Heterogeneidad: Chi^2 = 0,00, df= 1 (p=0,96); I^2= 0%							
Prueba para el efecto total: Z=0,83 (P= 0,41)							

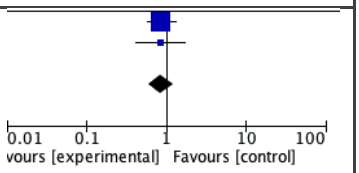


Tabla 3, *Estudios clínicos aleatorizados*

Variables/Estudios clínicos aleatorizados	**Shoback 2003**		**Peacock 2005**	
	Placebo (n=6)	Cinacalcet (n=16)	Placebo (n=38)	Cinacalcet (n=40)
Edad	64 (44-79)	61 (36-79)	62 (27-83)	62 (27-83)
Parámetros bioquímicos				
Calcio sérico basal	10,4 (9,6-12)	10,6 (9,4-12,7)	10.7±0.4	10.7 ±0.5
Calcio sérico postratamiento	10,4	8,9±0,7 P=0,004	10.9 ±0.7	9.7±0.5 P<0,001
PTH plasmática	100 (55-177)	102 (67-186)	120 ± 54	105 ± 36
PTH postratamiento	Reducció n 1,8%	Reducción de 20,3% P=0,007	112 ± 49	91 ±34
NTx basal	-	-	21 ± 10	18 ± 6
NTx postratamiento	-	-	21 ± 11	23 ± 9 P<0.005
Fosfatasa alcalina ósea basal	-	-	20.4 ± 12.2	18.7± 7.3
Fosfatasa alcalina ósea postratamiento	-	-	21.3 ± 15.9	25.3 ± 11.1 P<0,005
Cambio en la densidad mineral ósea				
Lumbar	-	-	0,03 (0,29)	0,00(0,21)
Femoral	-	-	-0,02 (0,18)	-0,01 (0,22)
Radio distal	-	-	-0,01 (0,36)	-0,05 (0,32)

Tabla 4, *estudios abiertos*

Variables/Estudios abiertos	**Peacok 2009 (20)**		**Marcocci 2009 (24)**	**Arranz 2011 (23)**	**Cetani 2012 (22)**	**Luque 2013 (17)**
	Previo Cinacalcet	Previo Placebo				
Edad	60,3± 12	64,7±11,6	65,7 +- 9	73 ± 15	69,5 ± 16	67,15 ± 14,8
Femenino	18 (75%)	13 (62%)	9 (53%)	13 (76%)	14 (100%)	-
Parámetros bioquímicos						

Calcio sérico basal	10.7 ±0.4	10.9±0 .5	12,7 ± 0,8	11,5 ± 0,6	12,2 ± 1	11,73 ± 0,85
Calcio sérico postratamiento	74-92% (p<0,001)*		-17,9%±2,3% (p<0,001)*	10,1±0,9 (p<0,001)	9,9±0,2 (p<0,001)	10,2 ± 0,95 (p<0,001)
PTH plasmática	115 ± 55	104 ±32	243 ± 105	144	269 ± 179	181,91± 102,37
PTH postratamiento	109,8±6,8		396±158	119*	156*	152,47 ± 70,16 (p<0,001)
NTx basal	-		78,8 +- 35	-	-	-
NTx postratamiento	-		168 ± 19	-	-	-
Fosfatasa alcalina ósea basal	-		60,4 ± 27,7	-	21,2± 7,4	-
Fosfatasa alcalina ósea postratamiento	-		82,2 ± 37	-	34,3± 22	-
Osteocalcina basal	-		-		28,5 ± 24,9	-
Osteocalcina postratamiento	-		-		34,3± 24,8	-
Densidad mineral ósea al inicio						
Lumbar	0.3 ± 1.6	0 ± 1.4	-	-	0,749 ± 0,169	-
Femoral	-0.4 ± 1.0	-0.5 ±1.0	-	-	0,75 ± 0,159	-
Radio distal	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	-	-	0,530 ± 0,132	-
Densidad mineral ósea al inicio			-	-		
Lumbar	0.3 ± 0,14	0,22 ± 0,19	-	-	0,774 ± 0,177	-
Cadera	-	-	-	-	0,765 ± 0,170	-
Radio distal	-	-	-	-	0,530 ± 0,128	-
Efectos adversos	5	8	15	3	6	4⇑
Hipocalcemia	5		2	1	2	No reportado

*Datos reportados como aparecen en la publicación; no se cuenta con la media±DE.
⇑Valor reportado en porcentaje, cálculo manual.
NTx: N-telopeptido

Calidad de vida: fue reportada en Marcocci 2009 (24) con la escala SF-36 con mejoría de 3-5 puntos en los pacientes respecto al inicio del estudio, indicando que no estadísticamente significativo. No se encontró este dato en los demás estudios.

Las variables de arritmias y riesgo de fractura no fueron incluidas en estos estudios por lo que no son reportadas en esta revisión.

6. Análisis de sensibilidad y por subgrupos: debido al escaso número de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no se pudieron realizar análisis por subgrupos ni de sensibilidad durante esta revisión.

X. Discusión

En esta revisión sistemática encontramos 7 estudios, dos ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios abiertos, donde evaluaron el uso de Cinacalcet en hiperparatiroidismo primario, incluyendo pacientes con contraindicación o sin respuesta a la paratiroidectomía; sin embargo no existía claridad respecto al estado clínico de los pacientes. Por la heterogeneidad (en diseños) de los estudios no fue posible realizar un análisis estadístico completo que agrupara la totalidad de los estudios, por lo que se realizó metaanálisis únicamente para las variables del Calcio y Efectos adversos con los dos ensayos clínicos aleatorizados encontrados

Los hallazgos de nuestro estudio en la eficacia del fármaco incluyen una disminución clínica significativa del calcio sérico hasta los niveles en rango de normalidad, con una diferencia de medias de -1,25 ($p<0,00001$) a favor del Cinacalcet, en los ensayos aleatorizados que se mantuvo a lo largo de los estudios abiertos; así mismo encontramos disminución de la PTH sin llegar al rango de normalidad, reportando una reducción significativa en solo uno de los estudios (17). La densidad mineral ósea se mantuvo estable antes y posterior al tratamiento.

La seguridad del fármaco se evaluó en términos de efectos adversos, por falta de datos respecto a arritmias cardíacas o el riesgo de fractura. Se encontraron efectos adversos leves en la mayoría de los casos, siendo los principales mareo, debilidad y náuseas, sin compromiso del estado general de los pacientes. La hipocalcemia reportada entre los diferentes estudios respondió a la disminución del fármaco o al retiro y posterior reinicio del mismo de manera ajustada.

El manejo médico del hiperparatiroidismo primario se ha centrado en la inhibición de la resorción ósea con bifosfonatos y/o estrógenos, siendo estos fármacos incapaces de normalizar el calcio sérico (8), y con ciertas limitaciones de administración como depuración renal por debajo 30 de cc/min, tolerancia y riesgo de cáncer con enfermedad cardio-cerebro vascular respectivamente. Así aparece en el listado de alternativas en el manejo médico del hiperparatiroidismo primario los calcimiméticos (cinacalcet) como

fármacos eficaces en la reducción de calcio en suero y la PTH aunque en menor impacto (8).

El clorhidrato de Cinacalcet es un modulador alostérico del receptor de detección de calcio, que sensibiliza el receptor a la concentración de calcio extracelular, lo que lleva a una disminución en la síntesis y la secreción de PTH (7), Actualmente está aprobado para el hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia persistente severa y el cáncer de paratiroides (14)

Algunos datos reportados de este agente incluyen un estudio retrospectivo donde se evalúa la eficacia del cinacalcet para reducir el calcio y la PTH, disminuyendo el calcio sérico en el 94% de los pacientes, pero la PTH únicamente en el 25% de los mismos (15).

El análisis combinado de Peacock 2011 (18), donde evaluaron tres estudios de pacientes con hiperparatiroidismo primario persistente (incluyendo asintomáticos y con falla de la paratiroidectomía en el control de la patología de base) reporta una normalización rápida de la hipercalcemia, reduce también la PTH sin afectar la densidad mineral ósea. De la misma forma, encuentran una adecuada tolerancia y seguridad al fármaco.

Una serie de casos reportó la necesidad de hospitalización en 4 pacientes, por hipocalcemia para reemplazo IV del calcio, debido al tratamiento con Cinacalcet, así como intolerancia al fármaco, siendo esta la principal causa de falla terapéutica. De la misma manera, reportan la necesidad de operar a sus pacientes por disminución de la densidad mineral ósea (28). Estos datos pueden ser secundarios a la falta de estandarización en la inclusión de los pacientes (criterio del tratante, ya sea endocrinólogo o nefrólogo) que representan una fuente de sesgo relevante, así como la presencia de síntomas (mediana de 5,3) en la mayoría de los pacientes.

Con esta información se demuestra que el Cinacalcet no ha probado mejorar la densidad mineral ósea en pacientes con hiperparatiroidismo primario, así como el desconocimiento que existe acerca del riesgo de fractura con este fármaco. (8)

De acuerdo a estos datos, el Cinacalcet es efectivo para el control de la hipercalcemia; sin embargo al no producir cambios significativos en la densidad mineral ósea, no se recomienda que reemplacen a otros antiresortivos en pacientes con osteoporosis (14, 18), particularmente por la falta de estudios cabeza a cabeza entre estos fármacos en nuestro grupo de interés, aunque la combinación con los bifosfonatos podría generar efectos

positivos en el control sérico del calcio así como en la densidad mineral ósea según estudios retrospectivos (38).

Una gran limitación que tenemos con este fármaco es la falta de estudios que evalúen la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores en el hiperparatiroidismo primario; se cuenta con el análisis por intención a tratar del EVOLVE en hiperparatiroidismo secundario moderado a severo, donde no se demuestra una reducción significativa de estas variables. (16) Teniendo en cuenta este antecedente, se necesitan estudios controlados aleatorizados donde se pueda evaluar si el tratamiento con calcimimeticos disminuye la mortalidad o el riesgo cardiovascular.

Respecto a medidas de calidad de vida, se utilizó la escala SF-36 encontrando un solo estudio para evaluar sin tener datos estadísticamente significativos en términos de mejoría; aunque en series retrospectivas reportan datos positivos.

Limitaciones: la principal limitación de nuestra revisión es la escasa cantidad de ensayos clínicos aleatorizados encontrados en la literatura, que evalúen nuestra población de interés, de la misma manera, tener mayor cantidad de estudios abiertos. Esto tiene repercusiones en la baja calidad global de los estudios, y la imposibilidad de realizar un análisis estadístico para todas las variables o que incluya la totalidad de los estudios escogidos. De igual manera, el corto periodo de seguimiento de la mayoría de los estudios impide evaluar adecuadamente variables como la densidad mineral ósea, datos de mortalidad o del perfil cardiovascular, que son relevantes para la formulación de este medicamento.

XI. Conclusiones

Se realizó una revisión sistemática cualitativa y cuantitativa de ensayos clínicos aleatorizados y de estudios abiertos.

Se encontró una reducción del calcio sérico a niveles normales, sin cambios significativos en la PTH y en la densidad mineral ósea en pacientes con hiperparatiroidismo primario. No fue posible discriminar estos cambios de acuerdo al estado clínico por incluir pacientes asintomáticos, con síntomas leves o moderados, y en algunos casos severos; o pacientes con contraindicación o falta de respuesta a la paratiroidectomía en los diferentes estudios evaluados.

Respecto a la seguridad del fármaco, no se encontraron efectos adversos serios, sin embargo las variables de mortalidad, reducción del riesgo de fracturas y el riesgo cardiovascular no ha sido adecuadamente evaluado en el hiperparatiroidismo primario (como sí se ha realizado en el secundario) con esta medicación.

Estos factores evidencian la necesidad de estudios controlados que evalúen todas las variables de interés, específicamente en pacientes con hiperparatiroidismo leve a moderado con el fin de aprobar su uso en este grupo de pacientes.

XII. Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses que declarar.

XIII. Recomendaciones

El uso del Cinacalcet para el manejo del hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia leve a moderada es una alternativa terapéutica para el manejo médico óptimo de este tipo de pacientes, particularmente en aquellos en los que el procedimiento quirúrgico está contraindicado por comorbilidad seria o cuando voluntariamente el paciente no lo desee.

Se necesita poder corroborar estos conocimientos iniciales con más estudios clínicos aleatorizados, pues la evidencia actual está dada principalmente por series de casos y estudios abiertos que no nos brindan la mejor evidencia para poder implementar de forma universal el uso de este medicamento, particularmente por la falta de datos respecto a los efectos cardiovasculares, la mortalidad y la calidad de vida, que se siguen constituyendo vitales para la prescripción de los diferentes tratamientos a los pacientes con esta patología.

Es por esto que se debe incentivar la necesidad de evaluar adecuadamente los efectos de este medicamento a largo plazo, así como estudios de costo efectividad adecuados, para considerar la utilización de este como primera línea de tratamiento en caso de no optar por la cirugía en nuestras guías locales, y con el propósito de brindar la opción de tratamiento médico más eficaz y segura para el tratamiento de esta patología.

XIV. Referencias

1. Marcocci, C. & Cetani, F. (2012) Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. New England Journal of Medicine, 365, 2389–2397.
2. Annamaria Colao, Filomena Cetani and Claudio Marcocci. Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicenter group. Clinical Endocrinology (2013) 79, 20–26
3. L. Jacobs, M.M. Samson, H.J.J. Verhaar, H.L. Koek therapeutic challenges in elderly patients with symptomatic hypercalcaemia caused by primary hyperparathyroidism. Netherlands The Journal Of Medicine. january 2012, vol. 70, no 1
4. Bilezikian, J.P., Khan, A.A. & Potts, J.T. Jr (2009) Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 94, 335–339.
5. Iglesias P, Diez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. Postgrad Med J. 2009; 85:15-23.
6. The Dutch Institute for Health Care Improvement (CBO). Guideline 'Osteoporosis and Fracture Prevention'. Third Revision. 2011: 41-2 (www. cbo.nl).
7. Cetani, F. & Marcocci, C. (2012) Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism. Expert Review of Endocrinology and Metabolism, 7, 45–53.
8. Khan, A. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism. Journal of Clinical. Densitometry: Assessment of Skeletal Health. Volume 16, 2013
9. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. 2012 Hyperparathyroidism: diagnosis and management clinical review. BMJ 344: e1013. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e1013.
10. Lundgren E, Rastad J, Thrufjell E, Aker- ström G, Ljunghall S. Population based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. Surgery 1997;121:287-94.
11. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en

http://www.cochrane.es/?q=es/node/269

12. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008
13. Sterne J, Sutton A, Ionnaidis J, Terrin N, Jones D, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 2011;343:d4002 doi: 10.1136/bmj.d4002
14. Silverberg SJ1, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2013 Jan-Mar;16(1):14-21
15. Sajid-Crockett S, Singer FR, Hershman JM. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism.. Metabolism. 2008 Apr;57(4):517-21.
16. Verheyen N, Pilz S, Eller K, Kienreich K, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, Ritz E, Tomaschitz A. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism. Expert Opin Pharmacother. 2013 Apr;14(6):793-806.
17. Luque-Fernández I, García-Martín A, Luque-Pazos A. Experience with cinacalcet in primary hyperparathyroidism: results after 1 year of treatmentTher Adv Endocrinol Metab (2013) 4(3) 77–81
18. Peacock M, Bilezikian J, Bolognese M, Borofsky M, Scumpia S, Sterling L y cols. Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity. J Clin Endocrinol Metab, January 2011, 96(1):E9–E18
19. Peacock M, Bilezikian J, Klassen P, Guo M, Turner S, Shoback D. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism J Clin Endocrinol Metab, January 2005, 90(1):135–14
20. Peacock M, Bolognese M, Borofsky M, Scumpia S, Sterling L, Cheng S et al. Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study J Clin Endocrinol Metab, December 2009, 94(12):4860–4867
21. Shoback D, Bilezikian J, Turner S, McCary L, Guo M, Peacock MThe Calcimimetic Cinacalcet Normalizes Serum Calcium in Subjects with Primary HyperparathyroidismJ Clin Endocrinol Metab, December 2003, 88(12):5644–5649
22. Cetani F, Saponaro F, Banti C, Cianferotti L, Vignali E, Chiavistelli S y cols.

Cinacalcet efficacy in patients with moderately severe primary hyperparathyroidism according to the European Medicine Agency prescription labeling J. Endocrinol. Invest. 35: 655-660, 2012

23. Arranz A, Azcárate A, Luque M, Santana B, Marazuela M, Paniagua A y cols. Low-dose cinacalcet reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism not eligible for surgery Endocrinol Nutr. 2011;58(1):24−31
24. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi J y cols. Cinacalcet Reduces Serum Calcium Concentrations in Patients with Intractable Primary HyperparathyroidismJ Clin Endocrinol Metab, August 2009, 94(8):2766–2772
25. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 1999;341:1249-1255
26. Espiritu RP, Kearns AE, Vickers KS. Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(11):E1737–E1745.
27. University of York, Center for reviews and dissemination. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking systematic reviews in health care
28. Norman J, Lopez J, Politz D. Cinacalcet (Sensipar) provides no measurable clinical benefits for patients with primary hyperparathyroidism and may accelerate bone loss with prolonged use. Ann Surg Oncol. 2012 May;19(5):1466-71
29. European Medicines Agency. Mimpara, cinacalcet. http://www.ema. europa.eu/ema/index.jsp?curl□pages/medicines/human/medicines/000570/human_ med_000903.jsp&mid□WC0p01ac058001d124. Updated February 19, 2013.
30. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ 3rd. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res. 2006;21(1):171.
31. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(1):254.

32. Tezelman S, Rodriguez JM, Shen W, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Primary hyperparathyroidism in patients who have received radiation therapy and in patients who have not received radiation therapy. J Am Coll Surg. 1995;180(1):81.
33. Colaço SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. Am J Surg. 2007;194(3):323.
34. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. BMJ. 2012;345:e6390.
35. Westin G, Björklund P, Akerström G. Molecular genetics of parathyroid disease. World J Surg. 2009;33(11):2224.
36. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, Skarulis MC, Spiegel AM, Libutti SK, Alexander HR Jr, Chen CC, Chang R, Chandrasekharappa SC, Collins FS. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. J Bone Miner Res. 2002;17 Suppl 2:N37.
37. Fuleihan Gel-H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. J Bone Miner Res. 2002;17 Suppl 2:N51.
38. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2011;39:283–287.

Anexo 1: Formato de extracción de datos

Información general	ID del estudio
	Autor
	Título
Características del estudio	Objetivos
	Diseño del estudio
	C. inclusión
	C. exclusión
	Reclutamiento/Asignación
	Aleatorización
Intervención	Dosis cinacalcet
	Dosis placebo
Características de los pacientes	# pacientes incluidos
	# pacientes Cinacalcet
	# pacientes Placebo
	Edad cinacalcet
	Edad placebo
Resultados	#pérdidas durante el estudio
	X Calcio CIN
	DE Calcio CIN
	EE Calcio CIN
	Media Calcio PLAC
	DE Calcio PLAC
	EE Calcio PLAC
	X Paratohormona CIN
	DE Paratohormona CIN
	EE Paratohormona CIN
	X Paratohormona PLAC
	DE Paratohormona PLAC
	EE Paratohormona PLAC
	X DMO Cinacalcet
	DE DMO Cinacalcet
	EE DMO Cinacalcet
	X DMO Placebo
	DE DMO Placebo
	EE DMO Placebo
	Fx CIN
	Fx PLAC
	Arritmia CIN
	Arritmia PLAC
	Calidad de vida CIN
	Calidad de vida PLAC
	Ansiedad CIN
	Ansiedad PLAC
	Astenia CIN
	Astenia PLAC
	Mareo CIN
	Mareo PLAC
	Fatiga CIN
	Fatiga PLAC
	Cefalea CIN
	Cefalea PLAC
	Artralgia CIN
	Artralgia PLAC
	Diarrea CIN
	Diarrea PLAC

Anexo 2 Estrategia de búsqueda

Estrategia de búsqueda en Pubmed

"Hyperparathyroidism, Primary"[Mesh]

"Hypercalcemia"[Mesh]

("Asymptomatic Diseases"[Mesh]

"Hyperparathyroidism"[Mesh]

"cinacalcet" [Supplementary Concept]

"cinacalcet"ti : ab

"Cinacalcet hydrochloride"

"alpha-methyl-N-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine, (alphaR)-hydrochloride"

Sensipar

"AMG 073"

"KRN 1493"

AMG073

Delimitadores

Humans; Adults 18 años o más

Guideline; Practice Guideline; Systematic Reviews; Clinical Trial, Phase IV; Meta-Analysis; Clinical Trial, Reviews

Case reports, reviews, Descriptive study

Estrategia de búsqueda en Embase

'primary hyperparathyroidism'/exp

'hypercalcemia'/exp

'hyperparathyroidism'/exp

'asymptomatic disease'/exp

cinacalcet hydrochloride'/exp

'sensipar'/exp

'calcimimetic agent'/exp

NOT ('nephrology'/exp OR 'kidney'/exp OR renal OR 'nephron'/exp)

'cinacalcet hydrochloride'
'alpha-methyl-n-(3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propyl)-1-naphthalenemethanamine,(alphar)-hydrochloride'
sensipar
'amg 073'
'krn 1493'
cinacalcet:ab,ti
Limitante: Adults 18 años o mas
[humans]/lim

Estrategia de búsqueda en Cochrane

#1 MeSH descriptor Hyperparathyroidism Primary
2 MeSH descriptor Hypercalcemia
3 MeSH descriptor Asymptomatic Diseases
4 MeSH descriptor Hyperparathyroidism
5 Cinacalcet
6 MeSH descriptor Treatment Outcome
7 MeSH descriptor Mortality
8. # 3 and # 4
9. # 1 or # 2 or # 8
10. # 9 and # 5
11. "Asymptomatic hyperparathyroidism"
12. # 5 and # 11
13 Sensipar
14. # 9 and # 13.

Estrategia de búsqueda en Clinical Trials

("Primary Hyperparathyroidism" OR "Asymptomatic Hyperparathyroidism" OR Hypercalcemia) AND cinacalcet

Estrategia de búsqueda en bibliotecas Universidades Colombianas

Hiperparatiroidismo Primario

Hipercalcemia

Enfermedades Asintomáticas

Hiperparatiroidismo asintomático

Cinacalcet

Agentes calcimimeticos

Sensipar

Búsqueda en literatura en español y latinoamericana

Hiperparatiroidismo Primario

Hipercalcemia

Enfermedades Asintomáticas

Hiperparatiroidismo asintomático

Cinacalcet

Agentes calcimimeticos

Anexo 3 Características de los estudios

Shoback 2003		
Método	Ensayo clínico aleatorizado, multicentrico, doble ciego, controlado por placebo	
Participantes	Hiperparatiroidismo primario leve a moderado	
Intervención	Cinacalcet 30 -40 – 50 mg BID Grupo placebo.	
Resultados	Reducción del calcio sérico y niveles de PTH.	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	**Consideración de los autores**	**Justificación de la consideración**
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo	"Doble ciego" Se considera adecuado para este resultado
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Bajo riesgo	"Doble ciego" Se considera adecuado para este resultado
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	"one patient was withdrawn of the study because of inadequate vascular access" No se considera que el retiro del paciente sea causado por el fármaco

Peacock 2005		
Método	Ensayo clínico aleatorizado, multicentrico, doble ciego, controlado por placebo	
Participantes	Hiperparatiroidismo primario leve a moderado	
Intervención	Cinacalcet 30 mg una o dos veces al día incrementado hasta 40 – 50 mg si persistía hipercalcemico. Grupo placebo.	
Resultados	Reducción del calcio sérico y niveles de PTH. Densidad mineral ósea y recambio óseo.	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	**Consideración de los autores**	**Justificación de la consideración**
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de selección (ocultación de	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la

la asignación)		asignación
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Bajo riesgo	"Doble ciego" Se considera adecuado para este resultado
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Bajo riesgo	"Doble ciego" Se considera adecuado para este resultado
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	"one patient withdrew before receiving the study drug" No se considera que el retiro del paciente sea causado por el fármaco

Peacock 2009		
Método	Ensayo clínico abierto, prospectivo, multicentrico	
Participantes	Hiperparatiroidismo primario persistente	
Intervención	Cinacalcet 30 mg BID aumentado hasta 50 mg BID	
Resultados	Tolerancia, seguridad y eficacia (calcio sérico, PTH plasmática y densidad mineral ósea)	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	**Consideración de los autores**	**Justificación de la consideración**
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	No hay datos de resultados faltantes

Marcocci 2009	
Método	Ensayo clínico abierto, prospectivo, único brazo, estudio de titulación, multicentrico
Participantes	Hiperparatiroidismo primario persistente no resulto con paratiroidectomia o contraindicado para ella, con calcio sérico superior a 12,5 mg/dl.
Intervención	Cinacalcet a dosis inicial de 30 mg dos veces al día tituladas hasta conseguir calcio sérico de 10 mg/dl o inferior

Resultados	Calcio sérico, iPTH, marcadores de recambio óseo, calidad de vida, seguridad del cinacalcet.	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	**Consideración de los autores**	**Justificación de la consideración**
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	No hay datos de resultados faltantes

Arranz 2011		
Método	Ensayo clínico abierto, prospectivo, único brazo	
Participantes	Hiperparatiroidismo primario persistente con hipercalcemia	
Intervención	Cinacalcet a dosis de 30 mg una o dos veces al día	
Resultados	Calcio sérico, fosforo, calcio urinario, fosfatasa alcalina, iPTH	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	**Consideración de los autores**	**Justificación de la consideración**
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	No hay datos de resultados faltantes

Cetani 2012		
Método	Ensayo clínico abierto, prospectivo, único centro	
Participantes	Hiperparatiroidismo primario persistente	
Intervención	Cinacalcet 30 mg una o dos veces al día dependiendo del calcio sérico.	
Resultados	Calcio, PTH, BMD	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	**Consideración de los autores**	**Justificación de la consideración**
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	No hay datos de resultados faltantes

Luque 2013		
Método	Ensayo clínico abierto, prospectivo	
Participantes	Hiperparatiroidismo primario persistente	
Intervención	Cinacalcet titulado hasta conseguir calcio sérico normal o efectos secundario que impidan elevar la dosis	
Resultados	Calcio sérico, PTH después de un año de tratamiento	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	**Consideración de los autores**	**Justificación de la consideración**
Sesgo de selección (generación de la secuencia)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de selección (ocultación de la asignación)	Riesgo poco claro	No se describe como se realizó la asignación
Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados)	Alto riesgo	"Open label" Estudio abierto
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	No hay datos de resultados faltantes

Anexo 4 Estudios excluidos

Autores	Nombre Artículo	Referencia	Razón De Exclusión
Filopanti M, Verga U, Ermetici F, Olgiati L, Eller-Vainicher C, Corbetta S, Persani L, Beck-Peccoz P, Spada A.	Men1-Related Hyperparathyroidism: Response To Cinacalcet And Its Relationship With The Calcium-Sensing Receptor Gene Variant Arg990gly	Eur J Endocrinol. 2012 Aug; 167(2):157-64.	Estudio crossover Compara respuesta del Cinacalcet en MEN contra hiperparatiroidismo primario esporádico
Norman J, López J, Politz D.	Cinacalcet (Sensipar) Provides No Measurable Clinical Benefits For Patients With Primary Hyperparathyroidism And May Accelerate Bone Loss With Prolonged Use	Ann Surg Oncol. 2012 May;19(5):1466-71	Serie De Casos (no hay estandarización de los métodos)
Amgen	Efficacy And Safety Study Of Cinacalcet For The Treatment Of Hypercalcemia In Subjects With Phpt Unable To Undergo Parathyroidectomy	: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00975221	Aún No Publicado/Sin respuesta
Amgen	Primara: A Prospective Descriptive Observational Study To Review Mimpara (Cinacalcet) Use In	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928408	Estudio observacional,: no ensayo clínico ni aleatorizado

	Patients With Primary Hyperparathyroidism In Clinical Practice		
Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, Shoback D.	Cinacalcet Hcl Reduces Hypercalcemia In Primary Hyperparathyroidism Across A Wide Spectrum Of Disease Severity.	. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):E9-18	Evaluación De Diferentes Estudios (revisión de la literatura)
Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, Schwanauer LE, Olson KA, Klassen P, Bilezikian JP.	Cinacalcet Hydrochloride Reduces The Serum Calcium Concentration In Inoperable Parathyroid Carcinoma.	J Clin Endocrinol Metab. 2007 Oct;92(10):3803-8.	Pacientes con hiperparatiroidismo maligno (carcinoma).
Vaquero E, Esteban de la Rosa RJ, Oliva N, Fernández Castillo R, Fernández Gallegos R, Bravo Soto J.	[Effect Of Cinacalcet On Parathyroid Hormone Level In Hypercalcemic Hyperparathyroidism Of Patients With Renal Transplantation].	Med Clin (Barc). 2012 Apr 7;138(8):323-6.	Estudio en pacientes con transplante renal
Iglesias P, Ais G, González A, Tajada P, García C, Fernández E, Diez J.	Acute and One-Year Effects of Cinacalcet in Patients With Persistent Primary Hyperparathyroidism After Unsuccessful Parathyroidectomy	Am J Med Sci. 2008 Feb;335(2):111-4	Reportes de casos (no hay estandarización)

Anexo 5 Formato tipo artículo