



## TEMA 1-2019:

### Cinacalcet en el Trastorno Mineral Óseo en el Paciente con Enfermedad Renal Crónica en Diálisis y Prediálisis

Recibido: 10/09/2019

Aceptado: 21/10/2019

<sup>1</sup> Diego Armando Arley Vargas

<sup>2</sup> Ernesto Castro Aguilar

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna y Nefrología, Hospital Max Peralta. Correo: [armandoarley1986@hotmail.com](mailto:armandoarley1986@hotmail.com)

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Interna y Nefrología, Hospital Max Peralta. Correo: [ernestoca25@gmail.com](mailto:ernestoca25@gmail.com)

#### Resumen

La enfermedad renal crónica es una entidad prevalente y de alta mortalidad, la cual se encuentra subdiagnosticada por problemas de registro a nivel mundial, dentro de sus complicaciones se destaca el trastorno mineral óseo el cual favorece las calcificaciones vasculares y el riesgo cardiovascular en esta población. El uso de los calcio miméticos genera un control adecuado del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes nefrópatas en diálisis en especial cuando se realiza un manejo conjunto con otros fármacos destinados al control del trastorno mineral óseo; y además, logra una reducción del riesgo cardiovascular.

#### Abstract

Chronic kidney disease is a prevalent and high mortality entity, which is underdiagnosed due to global registration problems, among its complications is the bone mineral disorder which favors vascular calcifications and cardiovascular risk in this population. The use of mimetic calcium generates adequate control of secondary hyperparathyroidism in nephropathic patients on dialysis, especially when joint management is carried out with other drugs for the control of bone mineral disorder; and, it achieves a reduction in cardiovascular risk.

#### Palabras clave

Cinacalcet; calcio miméticos; trastorno mineral óseo; prediálisis; diálisis

#### Key words

Cinacalcet; calcium mimetics; bone mineral disorder; previous dialysis; dialysis

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es definido por el grupo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) como una anormalidad estructural o funcional del riñón, que se encuentra presente en el individuo por un periodo mayor a 3 meses, con implicaciones sobre la salud; esta se clasifica basado según su causa, la categoría de Tasa de Filtración Glomerular (TFG) estimado por aclaramiento endógeno de creatinina (AEC) calculado mediante la fórmula de CKD EPI; además, se emplea la determinación de la albuminuria como una categorización que le confiere un factor de riesgo de progresión de la enfermedad<sup>(1, 2,3)</sup>.

La prevalencia de la ERC varía de manera importante a nivel mundial<sup>(2)</sup>; se estima que entre 13% de la población la padecerá en algún grado, aunque está subestimado debido a la falta de información de la misma<sup>(3,4)</sup>. Lamentablemente en Costa Rica aun hoy en día no se cuenta con un informe preciso y actualizado donde se logre determinar el estado actual de los pacientes portadores de nefropatía, pero se espera que con la implementación del Expediente Digital Único en Salud (EDUS) se logre mejorar la detección del número de pacientes con esta patología.

La ERC presenta implicaciones de la salud, asociadas no solo a las comorbilidades del paciente sino a los procesos propios de la enfermedad renal, que le confieren al individuo un mayor riesgo de mortalidad si se compara con el resto de la población, esto debido a un aumento de eventos cardiovasculares en esta población<sup>(2,3)</sup>. En un informe del Ministerio de Salud de Costa Rica indica que para el 2016 los pacientes con ERC presentaban una tasa de mortalidad de 7.8 por cada 100 000 habitantes<sup>(5)</sup>.

Dentro de las manifestaciones asociadas al deterioro de la TFG podemos encontrar la presencia del trastorno mineral óseo, el cual se define como un conjunto de anormalidades del metabolismo mineral que genera anormalidades esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas principalmente en los pacientes con AEC menor a 70cc/min (estadio 2 o más) y que se manifiesta por alteración del calcio, de fosforo, parathormona (PTH), vitamina D y Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto<sup>(2,3,7)</sup>.

## El Trastorno Mineral Óseo (TMO)

### Fisiopatología

En los pacientes con ERC se puede ver de manera temprana un aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF – 23) también conocida como la fosfatina, el cual es un indicador de aumento de fosfato sérico temprano, y un descenso de los valores de calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D) debido a la disminución de la masa renal que conlleva a un descenso de la enzima 1 alfa hidroxilasa que es necesaria para la segunda hidroxilación; así como los efectos directos e indirectos del fosforo principalmente mediados por las fosfatinas<sup>(7,8)</sup>.

El descenso de los valores de calcitriol ocasiona una disminución de la absorción de calcio generando un aumento de la PTH que se puede encontrar desde estadios 3 (AEC menores a 60cc/min); esto por medio de los receptores que se encuentran en la glándula paratiroides: los receptores de vitamina D actúan como un retrocontrol negativo para la liberación de PTH que en ausencia de la misma y en un ambiente urémico no logran ejercer su efecto inhibitorio, y el receptor sensible del calcio (CaSR) que en presencia de un calcio sérico disminuido estimula la producción de PTH<sup>(7,8)</sup>.

Tanto el descenso del calcitriol como el descenso del calcio favorece la formación de una hiperplasia glandular paratiroidea para conseguir aumentar la liberación de PTH y así poder favorecer la salida del calcio almacenado a nivel óseo; de igual manera, la elevación sérica de fósforo favorece aún más la liberación de PTH<sup>(7)</sup>.

### Complicaciones del TMO

Las calcificaciones vasculares son una de las principales complicaciones asociadas al TMO, estas no se presentan como un proceso pasivo. Se ha observado que el incremento de los niveles de fósforo, calcio, los mediadores inflamatorios y la uremia por se favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que producen matriz colágena que posteriormente se mineraliza. Así mismo, la hiperfosfatemia se ha asociado con aumento del grosor intima media, rigidez y calcificación vascular, hipertrofia miocárdica y mortalidad, entre otras, además de con la progresión de la ERC<sup>(7,9)</sup>.

La calcificación provocada por el TMO típicamente comienza en la íntima de las arterias, mediadas por un proceso inflamatorio, que puede estar mediado tanto por los factores propiamente de la enfermedad renal (toxinas urémicas) como por los factores tradicionales. Las calcificaciones a su vez se relacionan con un aumento de la aterogénesis vascular, que es la responsable de su relación con los fenómenos cardiovascular y la mortalidad<sup>(7,9)</sup>.

El manejo adecuado del TMO busca realizar una prevención de las calcificaciones vasculares y con esto lograr un impacto en la morbimortalidad del paciente con enfermedad renal crónica<sup>(7,8,9)</sup>.

### **Metas de Calcio, Fosfato, Vitamina D y de PTH en el paciente con TMO**

Sobre el calcio en el paciente con TMO se determina en las últimas guías tanto de la asociación americana de nefrología (KDIGO) como las de la sociedad española de nefrología que se debe tratar de mantener en rango normales (8.4 a máximo 10mg/dl corregido con albumina)<sup>(7,8)</sup>.

Sobre el valor del fosfato se indica un cambio principalmente en las últimas guías KDIGO comparativamente con sus guías previas en donde se indica que debe estar en niveles cercanos a lo normal (2.5 a máximo 5mg/dl)<sup>(8)</sup>.

Un valor importante en la determinación del riesgo de calcificación en el paciente nefropatía, es el denominado producto calcio x fosforo, que consiste en la multiplicación de los valores séricos del calcio y fósforo, cuyo valor mayor a 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> le confiere un riesgo mayor de progresión de calcificación, principalmente en el que se encuentra en etapa dialítica, y aunque no se puede determinar la efectividad de esta en la etapa predialítica es un marcador que se debe considerar<sup>(8)</sup>.

Para los valores de PTH existe una diferencia entre los valores aceptados por las guías americanas y las europeas. En las guías americanas (KDIGO) se indica que los niveles de PTH en pacientes que no se encuentran en diálisis no es bien conocidos, y los pacientes en diálisis con valores que rondan 150 y 350 pg./ml<sup>(8)</sup>; mientras que las guías europeas indican un valor de PTH entre 100 a 300pg/ml para estadio 5 que se encuentran con terapia de sustitución renal (TSR) y entre 70 – 110 pg./ml en estadio 4 y 5 sin TSR<sup>(9)</sup>.

Para la vitamina D las guías europeas y estadounidenses indican se debe alcanzar un valor >30 ng/ml independientemente del estadio renal en el que se encuentren<sup>(7,8)</sup>; sin embargo, es claro que no existen valores de referencia óptimos para la población latinoamericana.

### **Manejo del TMO**

Los fármacos utilizados para el manejo del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes nefrópatas se disponen actualmente de: los metabolitos activos y análogos de la vitamina D (calcidiol y alfa calcitriol), los Activadores selectivos del receptor de vitamina D (paracalcitol), los fármacos quelantes del fósforo (dado su efecto estimular en los casos de hiperfosfatemia), suplemento de calcio (sea de manera oral o en el líquido de diálisis) y los calcio miméticos (como es el caso del cinacalcet)<sup>(7,8)</sup>.

El objetivo con estos es lograr alcanzar metas de valores séricos de calcio, fosforo, PTH y vitamina D aceptables para la condición clínica del paciente en estado dialítico o pre dialítico.

### **Cinacalcet**

Es un agente calcimimético que se une al CaSR de la glándula paratiroidea y lo modifica alostéricamente, de manera que lo hace más sensible a las acciones del calcio extracelular. Reduce de forma significativa los niveles de PTH, y como consecuencia, reduce los valores séricos de calcio y, eventualmente, también de fósforo<sup>(7,10)</sup>.

Se considera el uso en pacientes con hiperparatiroidismo secundario PTH mayores a 300 pg/dl o en valores en rango adecuado para el estadio, pero con un producto calcio fósforo elevado<sup>(7,8)</sup>.

Dado que uno de sus efectos netos es la reducción de PTH y subsecuente calcio, se debe monitorizar los valores séricos de calcio y considerar su desuso transitoriamente con un calcio sérico menor a 8.4 mg/dl pese la administración conjunta de análogos de vitamina D<sup>(7,8)</sup>.

### **Beneficios del Cinacalcet**

El beneficio más importante, determinado por el adecuado control del hiperparatiroidismo secundarios,

es la reducción de las calcificaciones. Existen tres estudios randomizados, controlados, aleatorizados y doble ciego que demostraron la eficacia del cinacalcet para la reducción del valor de PTH sérica, estos engloban a 1100 pacientes en los que se demostró su efectividad<sup>(10)</sup>.

En el estudio ECHO (*Evaluation of the Clinical Use of Mimpara in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients*), paneuropeo, primer estudio de cinacalcet, con 1850 pacientes, se demostró una reducción de la PTH de más de un 30% comparados con los que solo utilizaron análogos de la vitamina D<sup>(10)</sup>. En un reporte de un centro de peritoneal de Portugal, se determino la efectividad del cinacalcet en su población, logrando también determinar una reducción significativa de los niveles de PTH<sup>(11)</sup>.

En el estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) en los estudios Fase 4, se comparó cinacalcet contra los análogos de vitamina D, y se demostró, que los pacientes con cinacalcet presentaron menos eventos de calcificaciones de la válvula Aórtica y disminución de los valores de calcio, fosforo y PTH comparado con los que solo utilizaban análogos<sup>(10)</sup>.

En el estudio EVOLVE (*The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events*), este estudio enrolo 4000 participantes en un lapso de 3-5 años, aunque en el estudio formal no se logró determinar una reducción de la mortalidad por evento mayor (muerte súbita o evento cardiovascular) en los pacientes con cinacalcet; en los estudios pos hoc se logró determinar que este lograba una reducción de mortalidad en los eventos cardiovasculares no ateroscleróticos, una reducción comparativa de las calcificaciones vasculares aunado principalmente al control de la PTH así como del FGF 23, esto más que todo, en la población adulta mayor comparativamente que con la gente joven en diálisis<sup>(12,13,14,15,16, 17)</sup>.

El cinacalcet aunque no ha logrado disminución del riesgo cardiovascular aterosclerótico estadísticamente significativo en los pacientes en diálisis, si logró una disminución del riesgo global de enfermedad cardiovascular no aterosclerótico y un adecuado control del hiperparatiroidismo secundario en la población en diálisis<sup>(18,19,20,21,22)</sup>.

Se han encontrado hallazgos en estudios observacionales en los que parecen determinar que algunas variables genéticas, aunadas principalmente al CaSR, podrían eventualmente modular la respuesta de cada individuo al cinacalcet, aunque los resultados son de cohortes aisladas y se requieren estudios más grandes para definir el impacto de las observaciones de estos sobre el efecto en cada paciente<sup>(23, 24)</sup>.

Una de las alternativas utilizadas para el manejo del hiperparatiroidismo secundario que asocia hipercalcemia es el manejo quirúrgico (paratiroidectomía (PTX)), y aunque se han realizado estudios comparativos sobre el cinacalcet versus la PTX, la evidencia no es concluyente, y ambos impresionan ser una buena opción en el manejo del hiperparatiroidismo, y se debería considerar la PTX como una opción terapéutica final una vez que se haya considerado el fracaso del manejo medico farmacológico<sup>(25,26,27)</sup>.

En la actualidad el cinacalcet no tiene una indicación clara en pacientes prediálisis, existen estudios que documentan adecuado efecto sobre el control del hiperparatiroidismo, estos son observacionales y recomiendan que se necesitan estudios aleatorizados y randomizados para determinar cual es el impacto real en la población predialitica sobre el control del hiperparatiroidismo y riesgo cardiovascular<sup>(28, 29)</sup>.

Lejos de creer que los calcio miméticos son excluyentes del resto de medicamentos del manejo del TMO, realmente son tratamientos complementarios<sup>(30)</sup>, en el estudio PARADIGM<sup>(31)</sup> determina que los análogos de vitamina D vs cinacalcet en monoterapia son similares en su efecto para el manejo del hiperparatiroidismo secundario, pero la administración conjunto de cinacalcet con otros tratamientos del TMO logró una mejoría del manejo significativa del mismo; en un metaanálisis realizado por Sekercioglu *et al.*<sup>(32)</sup> logró demostrar que existe una mejoría en el manejo del hiperparatiroidismo secundario cuando se da una administración en conjunto de los medicamentos; de igual forma las diferentes guías de manejo del TMO (tanto la americana como la europea) validan el uso concomitantes de los diferentes fármacos para el control adecuado del paciente<sup>(7,8)</sup>.

## Conclusión

La ERC es una entidad prevalente y de alta mortalidad, la cual se encuentra subdiagnosticada por problemas de registro a nivel mundial, dentro de sus complicaciones se destaca el TMO, el cual favorece las calcificaciones vasculares y el riesgo cardiovascular en esta población.

El uso de los calcio miméticos genera un control adecuado del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes nefrópatas en diálisis (tanto Peritoneal como hemodiálisis) y una reducción del riesgo cardiovascular, que, aunque no se encuentran vialidades por la enfermedad cardiovascular aterosclerótico si lo está por la no aterosclerótica.

En la población predialitca se ocupan más estudios aleatorizados, randomizados y multicéntricos para determinar el verdadero impacto sobre el manejo del hiperparatiroidismo y del riesgo cardiovascular; aunque los estudios observacionales sobre el manejo del hiperparatiroidismo arrojan información sobre que es una alternativa para el un manejo adecuado del mismo.

Sobre el manejo farmacológico vs quirúrgico, aunque no parece existir diferencias estadísticamente significativas, se postula que la vía quirúrgica se reserve a los pacientes que tenga fracaso del manejo farmacológico.

Finalmente, los calcio miméticos no son un grupo farmacológico excluyente del resto de tratamiento del TMO, sino, que se debería dar un manejo conjunto de los diferentes fármacos para conseguir la adecuación de las metas propuestas a los diferentes pacientes.

## Bibliografía

1. Eknoyan, G. *et al.* KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements (2013). VOL 3 | ISSUE 1 | JANUARY (1) 2013.
2. Webster, A. *et al.* *Chronic kidney disease*. *Lancet* 2017; 389: 1238–52. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
3. Romagnani, P. *Et Al.* *Chronic Kidney Disease*. *Nature Reviews | Disease Primers Volume 3 | Article Number 17088 | 3*. Doi:10.1038/Nrdp.2017.88
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, *et al.* (2016) *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS ONE* 11(7): e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
5. Ministerio de Salud, *Mortalidad Por Insuficiencia Renal Crónica: Costa Rica*. (2016). Informe Estadístico.
6. Rivera, A. *et Méndez, E.* *Mortalidad y egresos hospitalarios por enfermedad renal crónica compatibles con enfermedad crónica de causas no tradicionales, Costa Rica*. *Acta méd costarric* Vol 58 (1), enero-marzo 2016.
7. Torregrosa, J. *et al.* *Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM)*. *Nefrología* 2011;31(Suppl.1):3-32. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10816
8. Eknoyan, G. *et al.* KDIGO 2017 *Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. *Kidney International Supplements* (2017) 7, 1–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
9. García, P. *Et al.* *Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease: Types, Clinical Impact and Pathogenesis*. *Med Princ Pract* 2011;20:203–212 DOI: 10.1159/000323434.
10. Rodríguez, M. *et al.* *The Use of Calcimimetics for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism: A 10 Year Evidence Review*. *Seminars in Dialysis—2015*. DOI: 10.1111/sdi.12357

11. Querido, S. *et al.* *Cinacalcet in peritoneal dialysis patients: one-center experience.* J Bras Nefrol 2017;39(1):42-45. DOI: 10.5935/0101-2800.20170007
12. Wheeler, D. *et al.* *Effects of Cinacalcet on Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis: The Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial.* Am Heart Assoc. 2014;3:e001363 doi: 10.1161/JAHA.114.001363.
13. Parfrey, P. *et al.* *The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial.* Clin J Am Soc Nephrol 10: ccc–ccc, 2015. doi: 10.2215/CJN.07730814.
14. Moe, S. *et al.* *Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis. The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial.* Circulation. 2015;132:27-39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876.
15. Floege, J. *et al.* *The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial.* Clin J Am Soc Nephrol 10: 800–807, 2015. doi:10.2215/CJN.10221014.
16. Friedl C, *et al.* *Mortality in dialysis patients with cinacalcet use: A large observational registry study,* Eur J Intern Med (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.002>
17. Moe, S. *Et al.* *Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial.* J Am Soc Nephrol 26: ccc–ccc, 2014. doi: 10.1681/ASN.2014040414
18. Zawierucha, J. *Et al.* *Treatment of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol with or without cinacalcet in hemodialysis patients.* POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE 2017; 127 (12). doi:10.20452/pamw.4124
19. Bover, J. *Et al.* *Clinical and Practical Use of Calcimimetics in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism.* Clin J Am Soc Nephrol: ccc–ccc, 2015. doi: 10.2215/CJN.01760215.
20. Brunelli, S. *Et al.* *Management of serum calcium reductions among patients on hemodialysis following cinacalcet initiation.* pharmacoepidemiology and drug safety 2015; 24: 1058–1067. DOI: 10.1002/pds.3845
21. Cozzolino, M. *Et al.* *Treatments for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis.* Pol Arch Intern Med. 2017; 127 (12): 807-809 doi:10.20452/pamw.4170
22. Akizawa, T. *Et al.* *PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.* Scientific RepoRts | 6:19612 | DOI: 10.1038/srep19612
23. Jeong, S. *Et al.* *Pharmacogenetic analysis of cinacalcet response in secondary hyperparathyroidism patients.* Drug Design, Development and Therapy 2016:10 2211–2225. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S103370>
24. Moe, S. *Et al.* *Calcium-Sensing Receptor Genotype and Response to Cinacalcet in Patients Undergoing Hemodialysis.* Clin J Am Soc Nephrol 12: ccc–ccc, 2017. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11141016>
25. Rroji, M. *Et al.* *Calcimimetics versus parathyroidectomy: What is preferable?.* International Urology and Nephrology <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1838-5>.
26. Van der Plas, W. *Et al.* *Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review.* Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 1902–1908 doi: 10.1093/ndt/gfx044.
27. Lin Chen, Kongbo Wang, Shanlan Yu, Liping Lai, Xiaoping Zhang, Jingjing Yuan & Weifeng Duan (2016): *Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis,* Renal Failure, DOI: 10.1080/0886022X.2016.1184924
28. Sekercioglu, N. *Et al.* *Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a protocol for a systematic review and meta-analysis.* Sekercioglu et al. Systematic Reviews (2016) 5:2 DOI 10.1186/s13643-015-0177-1
29. Pérez-Ricart A, Galicia-Basart M, Alcalde-Rodrigo M, Segarra-Medrano A, Suñé-Negre J-M, Montoro-Ronsano J-B (2016) *Effectiveness of Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism Not Receiving Dialysis.* PLoS ONE 11(9): e0161527. doi:10.1371/journal.pone.0161527

**30.** Yuan, F. *Et al.* *Effect of Cinacalcet Combined with Calcitriol on the Clinical Outcome and Bone Metabolism in Patients on Hemodialysis with Severe Secondary Hyperparathyroidism.* Blood Purif 2018;45:73–78. DOI: 10.1159/000484435.

**31.** Wetmore, J. *Et al.* *A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D. Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM).* Clin J Am Soc Nephrol 10: ccc–ccc, 2015. doi: 10.2215/CJN.07050714

**32.** Nigar Sekercioglu, Jason W. Busse, M. Fatih Sekercioglu, Arnav Agarwal, Shaun Shaikh, Luciane Cruz Lopes, Reem A. Mustafa, Gordon H. Guyatt & Lehana Thabane (2016): *Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*, Renal Failure, DOI: 10.3109/0886022X.2016.1172468