

Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario: papel de los calcimiméticos

MANUEL MUÑOZ TORRES Y ANTONIA GARCÍA MARTÍN

Unidad de Metabolismo Óseo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. RETICEF Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

MEDICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: ROLE OF CALCIMIMETICS

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrinological process, characterized by chronic elevation of serum concentrations of calcium and parathyroid hormone (PTH). The only intervention able to cure the disease is parathyroidectomy. However, there are few valid medical alternatives for patients whose PHPT is unresolved by surgery, or in those with contraindications for surgery or who refuse the procedure.

The discovery of calcium-sensing receptors (CaSRs), which regulate PTH secretion according to extracellular calcium concentrations, has allowed specific anti-parathyroid drugs called calcimimetics to be designed. Cinacalcet is an allosteric modulator of CaSR that has demonstrated safety and efficacy in controlling serum calcium values and in reducing PTH levels in patients with PHPT. The exact role of calcimimetics in the overall management of PHPT is promising and should be considered in future clinical practice guidelines.

Key words: Primary hyperparathyroidism. Calcium-sensing receptors. Calcimimetics. Cinacalcet.

El hiperparatiroidismo primario (HP) es un proceso endocrinológico frecuente, caracterizado por elevación crónica de las concentraciones séricas de calcio y parathormona (PTH). La paratiroidectomía es la única intervención efectiva que cura la enfermedad. Sin embargo, hay pocas alternativas válidas de tratamiento médico para los pacientes a los que no se cura con el tratamiento quirúrgico, tienen contraindicaciones para la cirugía o rechazan la intervención. El descubrimiento de los receptores sensibles al calcio (CaRS), que regulan la secreción de PTH en función de las concentraciones de calcio extracelular, ha permitido diseñar fármacos antiparatiroides específicos denominados calcimiméticos. Cinacalcet es un modulador alostérico de los CaRS que ha demostrado eficacia y seguridad para controlar los valores séricos de calcio y reducir los valores de PTH en pacientes con HP. El papel preciso de los calcimiméticos en el tratamiento global del HP es prometedor y debe considerarse en futuras guías de práctica clínica.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario. Receptores sensibles al calcio. Calcimiméticos. Cinacalcet.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HP) es un proceso endocrinológico frecuente, la causa más común de hipercalcemia en pacientes ambulatorios, caracterizado por elevación crónica de las concentraciones séricas de calcio y parathormona (PTH)¹. Aunque puede aparecer a cualquier edad y en ambos sexos, es más común en edades medias y con una proporción mujer:varón de 3:1. La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo tienen síntomas subclínicos o manifestaciones “no clásicas de su enfermedad” y son detectados por determinaciones habituales del calcio sérico realizadas por otros motivos. Los casos sintomáticos se caracterizan por nefrolitiasis, hipercalcemia sintomática y distintos grados de enfermedad ósea paratiroides.

La paratiroidectomía es una intervención usualmente efectiva que cura la enfermedad, disminuye el riesgo de litiasis renal, aumenta la densidad mineral ósea, puede reducir el riesgo de fracturas y mejora de forma moderada algunos parámetros de calidad de vida². En los pacientes no operados debe realizarse un seguimiento cuidadoso, porque la progresión de la enfermedad a largo plazo es

Correspondencia: Dr. M. Muñoz Torres.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio.
Avda. Dr. Oloriz, 16. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: mmt@ssash.com

poco predecible. Sin embargo, hay pocas alternativas de tratamiento médico para los pacientes a los que no se cura con el tratamiento quirúrgico, tienen contraindicaciones para la cirugía, rechazan la intervención o no cumplen los criterios recomendados por las guías clínicas³. La disponibilidad de agentes terapéuticos que actúen disminuyendo las concentraciones séricas de calcio y PTH, además de las complicaciones de la enfermedad, es una necesidad y un reto para los endocrinólogos.

En la actualidad las alternativas al tratamiento quirúrgico incluyen medidas preventivas y de estilo de vida, suplementos de fosfato, tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres, raloxifeno, bisfosfonatos y, más recientemente, fármacos que actúan en los receptores sensibles al calcio (CaRS) de las paratiroides denominados calcimiméticos. De estos últimos, cinacalcet tiene aprobada la indicación para determinados casos de HP.

MEDIDAS CLÁSICAS DE TRATAMIENTO MÉDICO EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Medidas generales preventivas

A los pacientes no tratados quirúrgicamente se les debe indicar un conjunto de medidas preventivas para evitar complicaciones relacionadas con su enfermedad⁴. Es importante una hidratación adecuada y evitar la inmovilización para disminuir el riesgo de nefrolitiasis, disminuir la resorción ósea y prevenir el agravamiento de la hipercalcemia. El tratamiento con diuréticos tiazídicos y carbonato de litio debe evitarse por su capacidad para aumentar las concentraciones séricas de calcio. La ingesta de calcio debe ser moderada, en torno a los 800-1.000 mg/día. Una dieta baja en calcio puede favorecer un aumento en la secreción de PTH con efectos negativos en el hueso. Asimismo, una ingesta de calcio excesivamente alta, cuando las concentraciones de calcitriol están elevadas, puede exacerbar la hipercalcemia. La ingesta de vitamina D también debe ser moderada (400-600 U/día), ya que la deficiencia de vitamina D estimula la secreción de PTH y la resorción ósea con efectos negativos para los pacientes con HP.

Suplementos orales de fosfato

La administración de fosfato oral puede disminuir las concentraciones de calcio entre 0,5 y 1 mg/dl en pacientes con HP⁵. El fosfato actúa mediante 3 mecanismos: *a*) interferencia con la absorción del calcio de la dieta; *b*) inhibición de la resorción ósea, y *c*) disminución de la producción renal de calcitriol. Sin embargo, esta intervención no se recomienda generalmente por el riesgo de calcificaciones ectópicas en tejidos blandos al aumentar el cociente calcio-fósforo. Además, la administración de fosfato puede favorecer que

aumenten las concentraciones de PTH y su tolerancia digestiva suele ser deficiente.

Tratamiento sustitutivo estrogénico y raloxifeno

El tratamiento sustitutivo estrogénico con progestágenos es beneficioso en mujeres con HP por su capacidad para reducir la resorción ósea. En 2 estudios preliminares se mostró la disminución de las concentraciones de calcio entre 0,5 y 1 mg/dl, así como aumentos leves de la densidad mineral ósea^{6,7}. El estudio más importante incluyó a 42 mujeres con HP leve, a las que se aleatorizó a tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona) o placebo durante 2 años⁸. Las pacientes del grupo con tratamiento estrogénico ganaron masa ósea en todas las localizaciones (incluido el antebrazo) y las del grupo placebo tuvieron descensos significativos. El efecto beneficioso en la masa ósea se mantuvo en una extensión de hasta 4 años. Sin embargo, las concentraciones de calcio y PTH no mostraron diferencias significativas en ambos grupos. En definitiva, el tratamiento sustitutivo estrogénico no debe considerarse de primera línea para las mujeres con HP por los riesgos significativos que se asocian a esta intervención, entre los que destacan el cáncer de mama, la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular.

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos utilizado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En un estudio a corto plazo en un reducido grupo de mujeres posmenopáusicas con HP asintomática, el tratamiento disminuyó las concentraciones de calcio en 0,4 mg/dl a las 8 semanas⁹. No obstante, se necesitan más datos para recomendar raloxifeno en esta indicación.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son antirresortivos potentes que pueden ser útiles en el control a largo plazo de la osteopenia de los pacientes con HP no tratados quirúrgicamente. La mayor experiencia disponible se tiene utilizando alendronato¹⁰⁻¹³. En varios estudios, al administrar este bisfosfonato se han conseguido ganancias de densidad mineral ósea de hasta el 7-8% en la columna lumbar y del 4-5% en cuello de fémur después de 2 años de tratamiento. Menos consistentes son los cambios observados en las concentraciones de calcio y PTH. Los datos parecen mostrar descensos mínimos y transitorios de la calcemia y elevaciones modestas de PTH. Se desconocen las consecuencias de estos hallazgos. Por otra parte, la administración de bisfosfonatos no ha demostrado reducir la incidencia de fracturas en esta población. Además, la ganancia de masa ósea obtenida con bisfosfonatos es inferior a la descrita en pacientes sometidos a paratiroidectomía curativa². La influencia del tratamiento previo con bisfosfonatos en la recuperación de la masa ósea de los pacientes tratados quirúrgicamente es desconocida. La supresión del

remodelado asociada a estos fármacos podría limitarla, pero no se conoce la magnitud de esta posible desventaja que desaconsejaría su uso previo en una paratiroidectomía.

RECEPTORES SENSIBLES AL CALCIO Y CALCIMIMÉTICOS

Los CaRS son receptores acoplados a la proteína G, del cual su ligando fisiológico primario es el calcio extracelular (fig. 1)¹⁴. Este receptor de superficie celular permite a las células paratiroides detectar y responder a pequeños cambios en las concentraciones de calcio extracelular. La principal característica de este receptor es que su ligando es un ión inorgánico en vez de una molécula orgánica. Los CaRS se expresan en muchos de los tejidos implicados en la homeostasis sistémica del calcio. No obstante, las únicas funciones bien determinadas de estos receptores son las derivadas de su presencia en las células paratiroides, las células C del tiroides y las células epiteliales renales¹⁵. Estos receptores son el elemento clave en el mecanismo fisiológico que regula la secreción de PTH. Los valores circulantes de calcio ionizado se mantienen dentro de un rango fisiológico estrecho, fundamentalmente por la acción de la PTH secretada por las paratiroides. En las superficies de las células paratiroides, los CaRS responden a pequeñas fluctuaciones en las concentraciones de calcio ionizado, lo que aumenta la secreción de PTH (cuando el calcio sérico es bajo los CaRS no se

activan) o suprime su secreción (cuando el calcio sérico se eleva, los CaRS se activan).

La farmacología de los CaRS puede dividirse en calcimiméticos y calcilíticos. Los ligandos calcimiméticos son los que imitan o potencian la acción del calcio extracelular en los CaRS. Estos ligandos son agonistas o activadores alostéricos del receptor¹⁶. Los ligandos calcilíticos son antagonistas de los CaRS. Los calcimiméticos pueden dividirse en ligandos tipo I y tipo II. Los primeros activan los CaRS en ausencia de calcio extracelular y se comportan como verdaderos agonistas. Los calcimiméticos tipo II actúan como activadores alostéricos y en ellos se ha basado el desarrollo de los fármacos antiparatiroides.

Una de las incertidumbres surgidas en el desarrollo de los calcimiméticos para el tratamiento del HP fue si el tejido paratiroides de estos pacientes mostraba alteraciones en la funcionalidad de los CaRS, haciendo inefectivos estos fármacos. En las regiones codificantes del gen de los CaRS de pacientes con HP o hiperparatiroidismo secundario, no se han descrito mutaciones que alteren su funcionalidad. Sin embargo, un hallazgo consistente en tejidos adenomatosos o hiperplásicos ha sido una reducción en la expresión de CaRS¹⁷. En este sentido, diferentes estudios han confirmado que la expresión reducida de CaRS en glándulas paratiroides patológicas no las hace insensibles a los compuestos calcimiméticos.

Los primeros ensayos clínicos en humanos se realizaron con el compuesto NPS R-568. En mujeres posmenopáusicas sanas la administración de NPS R-568

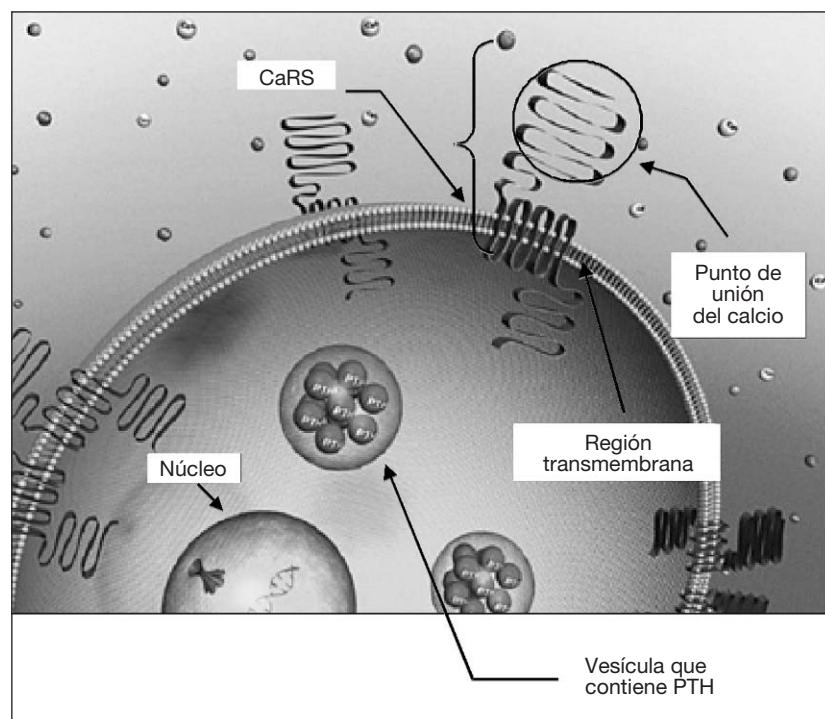


Fig. 1. Receptores sensibles al calcio (CaRS). Esquema de la estructura y la función de los CaRS con su ligando específico, el calcio extracelular. PTH: parathormona.

fue bien tolerada y redujo los valores séricos de calcio y PTH. Estudios posteriores en mujeres con HP mostraron una reducción rápida y dependiente de la dosis en las concentraciones de PTH¹⁸. El efecto de NPS R-568 fue fácilmente reversible y los valores de PTH retornaron a los valores basales entre 2 y 8 h. Con las dosis más altas, la disminución de los valores de PTH fue más duradera y las concentraciones de calcio comenzaron a descender una hora después de que los valores de PTH alcanzaran un nadir. En paralelo con esta respuesta hipocalcémica, se detectó un aumento en la excreción urinaria de calcio. El NPS R-568 también se ha estudiado en pacientes con carcinoma de paratiroides. Este raro trastorno se asocia a síntomas y signos de hipercalcemia franca y, frecuentemente, a enfermedad ósea paratiroidea. El tratamiento quirúrgico de esta entidad es complejo y la presencia de metástasis obliga a repetidas intervenciones, a menudo infructuosas. El tratamiento con NPS R-568 a dosis altas en un paciente con carcinoma de paratiroides logró controlar los valores de calcio sérico durante 2 años sin efectos adversos significativos¹⁹.

A pesar de estos resultados prometedores, el desarrollo de esta primera generación de calcimiméticos se interrumpió por su disponibilidad baja y su gran variabilidad intraindividual e interindividual. Más recientemente se ha desarrollado una segunda generación de calcimiméticos que mejora las características de los previos y cuyo principal exponente es AMG 073 o cinacalcet.

CINACALCET COMO FÁRMACO ANTIPARATIROIDEO EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Cinacalcet es un fármaco calcimimético de segunda generación que reduce directamente las concentraciones de PTH al incrementar la sensibilidad de los CaRS al calcio extracelular²⁰. La reducción de PTH se asocia a un descenso paralelo de las concentraciones séricas de calcio. Cinacalcet ha mejorado la biodisponibilidad y la variabilidad farmacocinética con respecto a NPS R-568.

En un estudio a corto plazo de búsqueda de dosis, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la eficacia de diferentes dosis de cinacalcet (30, 40 y 50 mg/12 h, durante 15 días) en 22 pacientes con HP²¹. Después de administrar la segunda dosis del primer día las concentraciones medias de calcio se normalizaron y permanecieron normales durante los 15 días de administración del fármaco. Los descensos máximos de PTH ($\approx 50\%$) ocurrieron entre 2 y 4 h de la administración de la dosis de cinacalcet. Las determinaciones de calciuria de 24 h y la excreción de calcio en ayunas no se modificaron en relación con el grupo control. El tratamiento fue bien tolerado y el efecto adverso más común (parestesias) apareció en 3 pacientes tratados con cinacalcet y en 2 del grupo control.

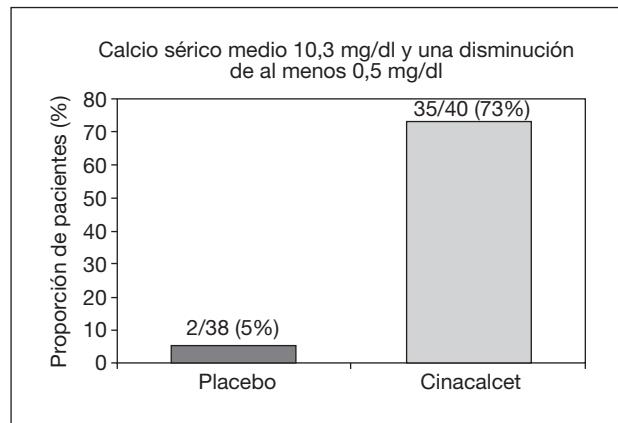


Fig. 2. Eficacia del tratamiento con cinacalcet a largo plazo en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Proporción de pacientes que consigue objetivos de control después de 52 semanas de tratamiento. Comparación con el grupo control²².

Posteriormente, se desarrolló un estudio en fase 2 para evaluar la eficacia de cinacalcet en el mantenimiento de la normocalcemia a largo plazo en 78 pacientes con HP durante 52 semanas (12 semanas de ajuste de dosis, 12 semanas de valoración de la eficacia y 28 semanas de seguimiento)²². La dosis fue de 30 mg 2 veces al día con ajustes a 40 y 50 mg si la calcemia superaba los 10,3 mg/dl. El objetivo principal del estudio fue determinar la proporción de pacientes que alcanzaban valores de calcio sérico $\leq 10,3$ mg/dl con una reducción de los valores de calcio de al menos 0,5 mg/dl. Después de un año de seguimiento, el 73% de los pacientes tratados con cinacalcet consiguieron alcanzar y mantener el objetivo de normocalcemia frente al 5% del grupo control (fig. 2). Los valores séricos de calcio disminuyeron hasta alcanzar un rango entre 8,4-10,3 mg/dl durante las primeras 2 semanas en el grupo tratado con cinacalcet y se mantuvieron durante el año de duración del estudio. Además de normalizar el calcio sérico, el tratamiento con cinacalcet aumentó los valores séricos de fósforo y diminuyó la excreción de calcio en ayunas. Las concentraciones de PTH disminuyeron en un 7,6% en los pacientes tratados con cinacalcet, mientras que aumentaron un 7,7% en el grupo control. El 90% de los pacientes tratados con cinacalcet recibió la dosis de 30 mg/12 h sin necesidad de aumentar la dosis. Los valores de densidad mineral ósea en columna lumbar, fémur total y radio distal no se modificaron al finalizar el período de estudio. Sin embargo, las concentraciones de fosfatasa alcalina ósea (marcador de formación) y las de NTx (marcador de resorción) aumentaron de forma significativa en el grupo tratado con cinacalcet respecto al grupo control, aunque se mantuvieron dentro de los rangos de referencia. Una explicación posible al efecto de cinacalcet sobre los marcadores de recambio óseo es que la fluctuación de los valores de PTH tenga un efecto estimulador en el remodelado similar al descrito

para el tratamiento con teriparatida. No obstante, el efecto global del tratamiento en el metabolismo óseo necesita aclararse en futuros estudios. En este estudio a largo plazo, la tolerancia al fármaco fue buena y los efectos adversos más comunes fueron náuseas (28% en el grupo de cinacalcet y 16% en el grupo placebo) y cefaleas (23% en grupo de cinacalcet y 41% en el grupo placebo). Dos pacientes tratados con cinacalcet presentaron parestesias e hipocalcemia leve (7,8-8,1 mg/dl). Al finalizar el estudio, se realizó una fase de extensión abierta de 2 años que incluyó a 45 pacientes. Treinta y nueve pacientes concluyeron el estudio de extensión, de los cuales un 87% mantuvo los valores de calcio entre 8,4 y 10,3 mg/dl. La disminución de las concentraciones de PTH fue de un 7% con respecto al valor basal.

La eficacia de cinacalcet también se ha analizado en pacientes con carcinoma paratiroides intratable. En un estudio reciente con diseño abierto, se incluyó a 29 pacientes con carcinoma de paratiroides inoperable²³. Las dosis de cinacalcet utilizadas variaron desde 30 mg 2 veces al día hasta 90 mg 4 veces al día. Al final del período de ajuste de dosis (16 semanas), el 62% de los pacientes se consideraron respondedores (descenso del calcio sérico > 1 mg). En los 18 pacientes respondedores, el calcio sérico disminuyó desde $15,0 \pm 0,5$ mg/dl hasta $11,2 \pm 0,3$ mg/dl. Si consideramos la dificultad para controlar la hipercalcemia en los pacientes con carcinoma paratiroides, el tratamiento con cinacalcet ofrece beneficios sustanciales.

Más recientemente se han publicado datos del uso de cinacalcet en la práctica clínica habitual, fuera de ensayos clínicos controlados, en pacientes con HP²⁴. Los pacientes incluidos presentaban al menos un criterio para paratiroidectomía según las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales, pero rechazaban o presentaban contraindicaciones para la cirugía. En estos casos, el tratamiento con cinacalcet normalizó los valores de calcio sérico en el 94% de los pacientes y las concentraciones de PTH en un 25%.

CONCLUSIONES

La paratiroidectomía es en la actualidad la única opción curativa en los pacientes con HP. Sin embargo, algunos pacientes rechazan la cirugía, está contraindicada o fracasa tras repetidos intentos. Las medidas “clásicas” de tratamiento médico en el HP presentan limitaciones significativas y tienen efectos mínimos en las concentraciones de calcio y PTH. El descubrimiento de los CaRS, que regulan la secreción de PTH en función de las concentraciones de calcio extracelular, ha permitido diseñar fármacos antiparatiroides específicos denominados calcimiméticos. Cinacalcet es un modulador alostérico de los CaRS que ha demostrado eficacia y seguridad para controlar los valores séricos de calcio y reducir los valores de PTH en pacientes con HP. En la actualidad, su indicación está aprobada para

el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con insuficiencia renal crónica en diálisis y para reducir la hipercalcemia en pacientes con HP en los que estaría indicada la paratiroidectomía, pero está contraindicada o no es adecuada clínicamente. El papel preciso de los calcimiméticos en el tratamiento global del HP es prometedor y debe considerarse en futuras guías de práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. El-Hajj Fuleihan G. Hyperparathyroidism: time to reconsider current clinical decision paradigms? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3302-4.
2. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3462-70.
3. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Prior to the AACE 17th Annual Meeting and Clinical Congress. Orlando, FL, 2008. Disponible en: <http://www.ectsoc.org/phprogramme.pdf>
4. Silverberg SJ, El-Hajj Fuleihan G. Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. [Internet]. Rosen CJ: UpToDate; 2008 [Acceso 11 junio 2008]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
5. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Chapter 66. Primary hyperparathyroidism. ASBMR Primer. 2008;7:302-6.
6. Marcus R, Madvig P, Crim M, Pont A, Kosek J. Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1984;100:633-40.
7. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. Effects of mild asymptomatic primary hyperparathyroidism on bone mass in women with and without estrogen replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 1994;9:509-14.
8. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid IR. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125: 360-8.
9. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1174-8.
10. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2001;16:113-9.
11. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4482-9.
12. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:581-7.
13. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3319-25.
14. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366:575-80.

15. Brown EM, Hebert SC. A cloned extracellular Ca(2+)-sensing receptor: molecular mediator of the actions of extracellular Ca2+ on parathyroid and kidney cells? *Kidney Int.* 1996;49:1042-6.
16. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:4040-5.
17. Wüthrich RP, Martin D, Bilezikian JP. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:915-22.
18. Silverberg SJ, Bone HG, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziedzic G, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 1997;337:1506-10.
19. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1083-8.
20. Messa P, Alfieri C, Brezzi B. Cinacalcet: pharmacological and clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:1551-60.
21. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5644-9.
22. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback DM. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135-41.
23. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3803-8.
24. Sajid-Crockett S, Singer FR, Hershman JM. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Metabolism.* 2008; 57:517-21.