

Hiperparatiroidismo secundario luego de trasplante renal

Experiencia de un centro de trasplante

Secondary hyperparathyroidism after kidney transplant

Experience of a transplant center

MARTHA PATRICIA RODRÍGUEZ, ANDREA CAICEDO,
MANUEL ALEJANDRO HUÉRFANO, PAOLA KARINA GARCÍA, FELIPE BERRÍO,
DIEGO ROSSELLI • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: la enfermedad renal crónica se asocia con alteraciones metabólicas severas que llevan a hiperparatiroidismo secundario (HPTS). El trasplante de riñón corrige las alteraciones fisiopatológicas que lo originan.

Objetivo: describir cambios al año y a los tres años de seguimiento en los niveles séricos de hormona paratiroidea intacta (PTHi) y perfil fosfocálcico en pacientes llevados a trasplante renal con diagnóstico previo de HPTS.

Metodología: se realizó un análisis descriptivo de todos los pacientes trasplantados entre 2005 y 2012, evaluando niveles de PTHi y perfil fosfocálcico antes del trasplante, al año y a los tres años de seguimiento.

Resultados: en el pretrasplante el promedio de PTHi de los 175 pacientes fue 465.4 pg/dL; en 30.2% de los pacientes se encontraron niveles superiores a nueve veces el valor normal. Al año de seguimiento la tasa de filtración glomerular (TFG) promedio fue 65.4 mL/min/1.73 m². La PTH (114 pacientes), fue en promedio 118.7 pg/dL, con una disminución promedio de 339 pg/dL. Fue mayor la PTH en los que presentaban TFG menor a 40. Al tercer año de seguimiento los hallazgos se mantuvieron en todos los pacientes, con PTHi promedio de 100.4 pg/dL (un descenso de 396 pg/dL).

Conclusiones: en este estudio se encontró que el HPTS mejora después del trasplante renal, con una disminución significativa de los niveles de PTHi al primero y tercer años de seguimiento. (*Acta Med Colomb 2016 41: 111-115*).

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario, hormona paratiroidea, insuficiencia renal crónica, trasplante de riñón.

Abstract

Introduction: chronic kidney disease is associated with severe metabolic abnormalities that lead to secondary hyperparathyroidism (SHPT). Kidney transplant corrects pathophysiological abnormalities that originate it.

Objective: to describe changes at one year and at three years of follow-up of serum levels of intact parathyroid hormone (PTH) and calcium-phosphorus profile in patients undergoing renal transplantation with a previous diagnosis of SHPT.

Methodology: a descriptive analysis of all patients transplanted between 2005 and 2012 was performed assessing levels of iPTH and calcium-phosphorus profile before transplantation, and after one year and three years of follow-up.

Results: pre-transplant iPTH average of 175 patients was 465.4 pg / dL; in 30.2% of patients levels higher to nine times the normal value were found. At one year follow-up, glomerular filtration rate (GFR) average was 65.4 mL / min / 1.73 m². PTH (114 patients), averaged 118.7 pg / dL, with an average decrease of 339 pg / dL. PTH was greater in those with GFR less than 40. In the

Dra. Martha Patricia Rodríguez-Sánchez: Profesora Asistente, Departamento de Medicina Interna y Nefrología, Hospital Universitario San Ignacio; Dres. Andrea Caicedo-Paredes y Manuel Alejandro Huérfano-Castro: Residentes de Nefrología, Departamento de Medicina Interna y Nefrología; Dra. Paola Karina García-Padilla: Jefe Unidad de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Profesora Asistente. Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina; Dr. Felipe Berrío-Parra: Residente de Medicina Interna; Dr. Diego Rosselli. Profesor Asociado, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Dr. Diego Rosselli. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-mail: diego.rosselli@gmail.com
Recibido: 4/III/2015 Aceptado: 13/V/2016

third year of follow-up findings were maintained in all patients with iPTH average of 100.4 pg / dL (a decrease of 396 pg / dL).

Conclusions: in this study it was found that SHPT improves after renal transplantation, with a significant reduction in iPTH levels to the first and third years of follow-up. (*Acta Med Colomb* 2016 41: 111-115).

Keywords: *secondary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, chronic renal failure, kidney transplant.*

Introducción

El deterioro de la función renal produce alteraciones metabólicas que llevan a hiperparatiroidismo secundario (HPTS). El aumento de la hormona paratiroidea (PTHi), inicialmente es discreto aunque puede detectarse desde los estadios tempranos de la insuficiencia renal, y se acentúa progresivamente a medida que la función renal se deteriora. La hiperfosfatemia, hipocalcemia y bajos niveles de 1.25 dihidroxicolecalciferol son los principales factores determinantes en el mantenimiento de estos niveles elevados. El HPTS tiene una alta prevalencia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis y se asocia con una alta morbilidad, como producto de múltiples alteraciones a nivel orgánico, entre ellos la afección ósea, y trastornos de origen cardiovascular (calcificaciones valvulares y arteriales, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción miocárdica) (1).

Cuando un paciente con ERC es trasplantado, y se logra mantener una función renal adecuada, disminuyen los niveles de fósforo sérico, se incrementa la absorción intestinal de calcio y los niveles de 1.25 dihidroxicolecalciferol, y a su vez mejora la acidosis metabólica, disminuyendo así todos los factores estimulantes de la secreción de PTHi. En el paciente trasplantado, la medición periódica de PTHi es importante, ya que valores persistentemente elevados podrían indicar deterioro del injerto o autonomía de las glándulas paratiroides (2).

Este estudio describe la evolución de la función renal y el comportamiento del HPTS, en pacientes con trasplante de riñón, con y sin diagnóstico previo de HPTS, a través de los cambios en los niveles séricos de PTHi y perfil fosfocálcico, al año y a los tres años de seguimiento.

Material y métodos

En este estudio se siguió una cohorte de pacientes mayores de 18 años, sometidos a trasplante renal de donante vivo o cadavérico en el Hospital Universitario San Ignacio, entre mayo de 2005 y agosto de 2012. Los datos de interés se consignaron en las historias clínicas electrónicas (sistema SAHI). Además de variables sociodemográficas, se registró causa de la enfermedad renal, antecedentes personales incluyendo paratiroidectomía, tiempo previo en diálisis, tipo de donante, uso de medicamentos, también se recolectaron exámenes paraclínicos básicos, tasa de filtración glomerular (TFG) (calculada por fórmula MDRD4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) (3), niveles séricos de PTHi y perfil

fosfocálcico. Estas evaluaciones se hicieron antes del trasplante y se repitieron al año y a los tres años.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis a través de estadística descriptiva con medidas de tendencia central para las variables continuas y cálculo de frecuencias para las variables categóricas, se realizó un análisis estadístico en una base de datos de Microsoft Excel donde uno de los autores digitó la información, y luego se realizó revisión y limpieza de los datos mediante un análisis descriptivo exploratorio para verificar un adecuado y completo registro de la información y para evaluar la presencia de registros extremos o inadecuados.

Se realizó un análisis univariado teniendo en cuenta promedios, medianas y desviación estándar para variables cuantitativas, o proporciones (expresadas en porcentaje), para las variables cualitativas.

Por tratarse de un análisis descriptivo, sin intervención alguna, sin problemas de confidencialidad al presentar los resultados agrupados, no se consideró necesario el consentimiento informado escrito. En todo momento se siguieron los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki y los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

Resultados

En total, en el periodo estudiado se realizaron 175 trasplantes renales (Tabla 1); la mayoría de pacientes fueron hombres, la edad promedio al momento del trasplante fue de 46 años; 15 pacientes recibieron un segundo trasplante. Las causas más importantes de ERC fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y glomerulonefritis crónica. El tiempo promedio en diálisis fue de algo más de seis años, la mayoría de los pacientes se encontraban en hemodiálisis y sólo seis pacientes (3.4%) provenían de prediálisis al momento del trasplante renal.

El tiempo de isquemia fría promedio fue de 12.2 horas, la mayoría de los pacientes tenían IgG para CMV positiva y la terapia de inducción más frecuente fue basiliximab. Dentro de toda la cohorte murieron 11 pacientes y sólo un caso se relacionó con el injerto.

Se realizaron 168 trasplantes con donante cadavérico y siete con donante vivo. La mayoría de trasplantes fueron de donantes hombres (133) y la edad promedio fue de 36 años. La principal causa de muerte fue trauma craneoencefálico

Tabla 1. Características generales de la muestra.

	N = 175	%
Hombres	116	66.3
Mujeres	59	33.7
Edad en años		
Promedio (DE)	46	(13.0)
Rango	18-76	
Mediana	46	
Peso en kg (DE)	63	(11)
Talla en cm (DE)	163	(10)
IMC (DE)	24	(3)
Tiempo en diálisis. años (DE)	6.2	(3.7)
Tipo de terapia en el momento del trasplante		
Hemodiálisis	139	79
Diálisis Peritoneal	29	17
Transferencia de una a otra modalidad antes del trasplante	23	13
Prediálisis	6	4
Causa de ERC		
Diabetes mellitus	19	11
Hipertensión arterial	50	29
Glomerulonefritis crónica	32	18
Nefropatía hereditaria	4	2
Nefropatía Tubulointersticial	4	2
Otras	66	38
N de trasplantes		
1	160	91
2	15	9
Otros factores de riesgo		
Hipertensión arterial	152	87
Diabetes mellitus	24	14
Dislipidemia	65	37

(107, 66%) y 11 casos fueron donante con criterios extendidos, definido como donante mayor de 60 años o mayor de 55 años con creatinina mayor a 1.5 mg/dL o hipertensión arterial o accidente cerebrovascular hemorrágico (4). El *mismatch* promedio fue 3.2.

Datos basales

Previo al trasplante, el valor promedio de calcio sérico fue 9.4 mg/dL, y de fósforo 5.3 mg/dL (Tabla 2). Para el análisis de la PTHi de los 175 pacientes, no se encontraron datos pretrasplante en 16 casos (9.1%). En una tercera parte de los pacientes restantes (53 de 159) la PTHi se encontró más de nueve veces el valor normal de la prueba (540 pg/dL), valor máximo considerado como aceptable en los pacientes con ERC estadio 5 según guía KDOQI 2009 (2). En 81 pacientes (51%) se encontraron valores de PTHi entre dos y nueve veces el valor normal (130-540 pg/dL); 25 pacientes (16%) tenían PTHi menor de dos veces el valor normal (menor de 130 pg/dL); para un promedio de PTHi en el total de la población de 465 pg/dL (rango 6 - 2.083, mediana 343, DE 399).

De los 53 pacientes con PTHi mayor de 540 pg/dL, 43 (81%) recibían tratamiento específico al momento del trasplante, en su mayoría con calcio o calcitriol, de ellos

Tabla 2. Seguimiento de los pacientes a uno y tres años.

PTHi			
Promedio en el pretrasplante (DE)	465	(399)	
Promedio al año (DE)	119	(105)	
Promedio a los tres años (DE)	101	(113)	
Calcio (DE)			
Pretrasplante	9.4	(1.1)	
Al año	9.9	(0.8)	
A los tres años	9.6	(0.7)	
Fósforo (DE)			
Pretrasplante	5.3	(2.7)	
Fósforo al año	3.6	(0.9)	
Fósforo a los tres años	3.6	(0.8)	
Delta promedio de PTHi al año (DE)		334	(408)
Delta promedio de PTHi a los tres años (DE)		396	(436)
TFG MDRD4 (mL/min/1.73 m ²)			
TFG al año (DE)	66	(36)	
TFG a los tres años (DE)	63	(21)	
Supervivencia al año (%)			
Paciente	164	(94%)	
Injerto	163	(93%)	
Supervivencia a los tres años (%)			
Paciente	163	(93%)	
Injerto	157	(89%)	

dos pacientes habían presentado fracturas al igual que dos pacientes en el grupo con PTHi entre dos y nueve veces el valor normal.

Seguimiento al año

La supervivencia de los pacientes al año fue de 94%, y la supervivencia del injerto, 93% (Tabla 2); 25 pacientes presentaron disfunción retardada del injerto. De los 11 fallecidos, se aclaró la causa de muerte en seis de ellos; uno falleció por complicación hemorrágica en el postrasplante inmediato y los otros por tromboembolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio, hemorragia alveolar, aneurisma abdominal roto y hematoma retroperitoneal. Los dos esquemas de inmunosupresión de mantenimiento más frecuentes fueron prednisona, ciclosporina y micofenolato (47%), tacrolimus, micofenolato y prednisona (41%). El promedio de TFG al año fue de 66 mL/min/1.73 m² (rango 4-147, mediana 59, DE 36), con una creatinina promedio de 1.3 (0.5) y la proteinuria en 24 horas fue, en promedio, 374 mg (rango 20-3770, mediana 250, DE 417). La depuración de creatinina en 24 horas fue en promedio 73 mL/min (rango 1.9-169, mediana 72, DE 29).

De los 164 pacientes vivos al año, 114 (70%) tenían control de PTHi; el promedio general fue de 119 pg/dL. Según la TFG por MDRD4, el promedio fue de 114 pg/dL en aquellos que tenían más de 40 mL/min/1.73 m² (n=108), y de 196 pg/dL para los que tenían menos de 40 mL/min/1.73 m² (n=6).

De los 53 pacientes que tenían PTHi mayor de 540 pg/dL antes del trasplante se logró hacer control al año en 38 (72%) y de éstos, 14 (27%) tenían más de

150 pg/dL; los 38 pacientes tenían una TFG por MDRD4 mayor de 40 mL/min/1.73 m². El delta promedio de disminución de PTHi fue de 651 pg/dL para los 14 pacientes que quedaron con PTHi mayor de 150 pg/dL, y de 851 pg/dL para los 24 pacientes que quedaron con PTHi menor de 150 pg/dL.

De los 81 pacientes que se encontraban en el grupo de PTHi en dos a nueve veces el valor normal en el pretrasplante, se encontró el dato de control al año en 54 pacientes (67%), de los cuales 45 (83%) tenían PTHi menor de 150 pg/dL. Todos los 54 pacientes tenían una TFG por MDRD4 mayor de 60 mL/min/1.73 m². Para éstos el delta promedio de disminución fue de 191 pg/dL.

Se encontraron 150 datos control de calcio y 138 de fósforo, observando valores normales en 118 (79%) y 120 (87%), respectivamente. En general, de todos los datos disponibles al año, 26 de los 114 pacientes (23 %) presentaban PTHi mayor a 150 pg/dL, de los cuales 23 tenían TFG por MDRD4 mayor de 40 mL/min/1.73 m², y los tres restantes menos de 40. El delta promedio de la disminución de la PTHi en toda la población fue de 334 pg/dL (rango 0.2 - 1977, mediana 198, DE 408).

Seguimiento a tres años: el seguimiento a tres años, con determinación de PTHi, se logró en 159 pacientes (91 % del total de pacientes, 98 % de todos los no fallecidos) (Tabla 2). Los valores séricos de calcio y fósforo se encontraron en límites normales en la mayoría de los pacientes (79 y 87%, respectivamente). El valor de PTHi promedio en todos los pacientes fue 1007 pg/dL, menor en los pacientes con TFG superior a 40 mL/min/1.73 m² (promedio 151 pg/dL) que en aquéllos con TFG inferior a 40 mL/min/1.73 m² (205 pg/dL). En promedio, el descenso (delta) de PTHi (396 pg/dL) fue mayor que el observado al primer año. La supervivencia del paciente fue 93% y del injerto 89%.

Discusión

El trasplante renal exitoso constituye una estrategia ideal para el manejo de ERC estadio 5 por muchas razones, una de ellas es que mejora todos los factores implicados en la regulación del metabolismo mineral óseo (5), disminuyendo los niveles de PTHi, normalizando los de calcio y fósforo y aumentando los niveles de vitamina D activa (5-6). Los hallazgos de nuestro estudio corroboran, en población colombiana, lo descrito en la literatura mundial, al encontrar una disminución significativa de los niveles de PTHi al primero y al tercer año del trasplante, así como una relación inversa con la TFG (6-7).

La literatura a nivel mundial muestra controversia respecto a las indicaciones de la paratiroidectomía en casos de aumento de la PTH y de hipercalcemia refractaria al tratamiento médico. La cirugía es el tratamiento definitivo en casos de HPTS no controlado (8-11). En el trasplante renal exitoso, los niveles de PTH pueden disminuir drásticamente, mejorando a su vez los niveles de calcio y fósforo y mejorando los síntomas asociados al HPTS (10-11); por

otro lado la paratiroidectomía se aconseja realizarla para evitar los efectos deletéreos de la hipercalcemia con las consecuentes alteraciones hemodinámicas, tales como hipertensión arterial y deterioro de la función del injerto renal (12-13). Hasta hace pocos años la paratiroidectomía era el tratamiento de elección en pacientes refractarios al tratamiento con calcio y calcitriol, en la actualidad se reserva para condiciones en las cuales hay falla terapéutica o intolerancia con el uso de calcimiméticos (13). En trasplante renal hay poca información respecto al impacto ocasionado después de la paratiroidectomía y algunos autores sugieren que la función del injerto renal se deteriora después de la cirugía de paratiroides (14). Varios estudios observacionales han sido realizados para medir el impacto de la HPTS en la supervivencia de pacientes con trasplante renal (15), las limitaciones han sido asociadas a pequeños tamaños de muestra, pérdida de los marcadores bioquímicos o inadecuada selección de la población (15).

El control del metabolismo mineral óseo en pacientes con trasplante renal resulta relevante, por ello es necesario determinar de forma periódica los niveles de PTHi, calcio, fósforo, vitamina D y fosfatasa alcalina, que permitan realizar intervenciones adecuadas y oportunas para mejorar los resultados a largo plazo (2). En el futuro se debe prestar especial atención a nuevas herramientas diagnósticas y alternativas terapéuticas para pacientes con alteraciones en el metabolismo mineral óseo, entre las que se encuentran la biopsia ósea, microtomografía axial computarizada de hueso, FGF 23 y factor KLOTHO (2-6).

Aunque no fueron variables analizadas en este estudio, es importante recordar otras medidas, como prevención y detección temprana, actividad física (16), reducción del consumo de alcohol (17), terapia hormonal en pacientes posmenopáusicas (18), y mínimo uso de esteroides (19-20), entre otras.

En los últimos años, KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) ha relegado el término osteodistrofia renal para designar exclusivamente las alteraciones de la morfología y la arquitectura ósea, propias de la ERC, mientras que el término enfermedad ósea mineral asociada a la ERC describe las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que suceden como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral de la enfermedad (21-22).

En nuestro estudio analizamos las alteraciones bioquímicas de 175 pacientes trasplantados, con hipertensión arterial y diabetes mellitus como causas principales de ERC; los HLA más frecuentes en nuestra población fueron similares a los reportados a nivel nacional (23) (A2, A24, B7, B35, DR 4, DR13). Estos hallazgos sugieren que la población atendida en nuestro centro de trasplante sea similar a la población nacional con ERC. Al momento del trasplante, 53 de estos pacientes (30%) tenían una PTHi mayor a nueve veces el valor normal (meta establecida por KDOQI 2009 para pacientes en diálisis) (2) y en su mayoría recibían tratamiento

con calcio solo, o calcio y calcitriol. Sus niveles séricos de calcio fueron normales (10.5) y los de fósforo altos (7.2), lo que es similar a lo reportado en otras series (24).

Al analizar la funcionalidad del injerto, se encontraron niveles de PTHi más elevados en pacientes con deterioro de la función renal (TFG menor de 40 mL/min/1.73 m²). Los pacientes con PTHi pretrasplante > 9 veces el valor normal (540 pg/dL) mostraron un descenso promedio (delta) significativo pero continuaron con PTHi elevada. Estudios de la literatura (25) han mostrado que tanto en el postrasplante inmediato como en el tardío existe alta incidencia de osteopenia, hipofosfatemia e hipercalcemia y, con menor frecuencia, necrosis aséptica ósea, que son independientes de la funcionalidad del injerto. Nuestros datos se correlacionan con la evidencia existente en la literatura donde la mayoría de los pacientes con HPTS presentan una disminución significativa en los niveles plasmáticos de PTHi luego del trasplante renal (5-6), esto puede deberse a un mejor aclaramiento de los segmentos C-terminales de la PTHi como resultado de una mejor TFG (6). En la mayoría de los casos los niveles de PTHi llegan casi al valor normal durante los primeros 6 - 12 meses postrasplante. Los resultados a tres años luego del trasplante continuaron mostrando estabilidad en la mejoría de los niveles de PTHi, calcio y fósforo.

No se ha establecido una relación de persistencia de enfermedad mineral ósea en pacientes trasplantados con un esquema de inmunosupresión específico. Sin embargo, se han registrado más casos de HPTS en pacientes con ciclosporina (26). Un porcentaje bajo de pacientes en nuestro centro reciben este medicamento.

En conclusión, la enfermedad mineral ósea en pacientes con ERC tiene impacto en morbilidad cardiovascular, riesgo de fracturas, calcificaciones extraesqueléticas y alteraciones bioquímicas; el trasplante renal es la mejor alternativa terapéutica de los pacientes en diálisis, ya que permite una mejoría de los niveles de PTHi, calcio y fósforo desde el periodo temprano del postrasplante, mejoría que se mantiene en el tiempo.

Agradecimientos

Al doctor Germán Gamarra por la evaluación y valiosos aportes durante el desarrollo de este trabajo.

Conflictos de interés

Ninguno

Referencias

- Lewin E, Wang W, Olgaard K. Reversibility of experimental secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 1997; **52**: 1232-41.
- Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*. 2010; **55**: 773-99.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; **130**: 461-70.
- D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, Vernon WB, et al. Tertiary hyperparathyroidism alter renal transplantation: operative indications. *Surgery*. 1989; **106**: 1049-55.
- Rosselli D, Rueda JD, Díaz CE. Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease in Colombia. *Saudi J Kidney Dis Transp*. 2015 (en prensa).
- D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, Vernon WB, et al. Tertiary hyperparathyroidism alter renal transplantation: operative indications. *Surgery*. 1989; **106**: 1049-55.
- Parfitt AM. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Min Electrolyte Metab*. 1982; **8**: 92-112.
- Punch JD, Thompson NW, Merion RM. Subtotal parathyroidectomy in dialysis-dependent and post-renal transplant patients. A 25-year single center experience. *Arch Surg* 1995; **130**: 538-543.
- Chou FF, Ho JC, Huang SC et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000; **190**: 65-70.
- Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; **3**: 1008-1017.
- Tominaga Y, Uchida K, Haba T et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: S168-S171.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: S1-201.17.
- Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; **12**: 514-525.
- Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004; **66**: 2010-2016.
- Lin HC, Chen CL, Lin HS et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; **80**: 508-515.
- Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-Mineral and Bone disorder Management in Kidney Transplantation Recipients. *Am J Kidney Dis* 2013; **61**: S2-310-325.
- Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font. Bone disease alters renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; **1**: 1300-13.
- Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008; **19**: 1430-1438.
- Suarez O, Pardo M, Gonzalez S, y cols. Diabetes mellitus and renal transplantation in adults: is there enough evidence for diagnosis, treatment, and prevention of new-onset diabetes after renal transplantation?. *Transplant Proc*. 2014 Nov; **46** (9): 3015-20.
- Parker CR, Freemont AJ, Blackwell PJ, Graine MJ, Hosking DJ. Cross-sectional analysis of renal transplantation osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1999; **14**: 1943-51.
- Rojas E, Carlini RG, Clesca P, et al. The pathogenesis of osteodystrophy alters renal transplantation as detected by early alteration in bone remodeling. *Kidney Int* 2003; **63**: 1915-23.
- Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy alter successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc*. 2007; **39**: 3153-8.
- Arrunategui AM, Villegas A, Ocampo LA, et al. Allele, genotype and haplotype frequencies of HLA system class I and II in donors in a population in southwestern Colombia. *Acta Med Colomb* 2013; **38**: 16-21.
- Ozdemir FN, afsar B, Akgul A, Usluogullari C, Akcay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2006; **38**: 480-2.
- Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, et al. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients—a review. *Am J Nephrol*. 2008; **28**: 246-253.
- Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 223-34.