



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**TESIS
HISTORIA NATURAL DEL HIPERPARATIROIDISMO
SECUNDARIO DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. NATHAN BERMAN PARKS**

**TUTORES DE TESIS
DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL
DR. DIEGO LUIS CARRILLO PÉREZ**



Ciudad de México, México
2019

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS

HISTORIA NATURAL DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guayas Herrero

Profesor titular del curso de Medicina Interna INCMNSZ



Dr. Juan Carlos Ramírez Sandoval

Médico adscrito al servicio de Nefrología y Metabolismo Mineral



Dr. Diego Luis Carrillo Pérez

Médico adscrito a la Dirección Médica

CONTENIDO

ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	14
OBJETIVO PRINCIPAL.....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
METODOLOGÍA	15
TAMAÑO DE MUESTRA.....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
AGRADECIMIENTOS	31
BIBLIOGRAFÍA	32

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública que afecta del 6 al 12% de la población adulta a nivel mundial (Glasscock, Warnock and Delanaye, 2017; Romagnani *et al.*, 2017). En México, la prevalencia es incluso mayor (12- 16%) (Xie *et al.*, 2018).

En individuos sanos los riñones son el principal órgano encargado de regular la homeostasis del calcio y el fósforo (Blaine, Chonchol and Levi, 2015). Conforme la función renal disminuye, se presenta un deterioro progresivo de la homeostasis mineral. Los trastornos del metabolismo mineral óseo consisten en alteraciones en la concentración de Ca y P, además de cambios en los niveles circulantes de hormonas tales como la 1,25-dihidroxi vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH), alfa *Klotho* y el factor de crecimiento fibroblástico número 23 (FGF-23) (Covic *et al.*, 2018).

El hiperparatiroidismo secundario se considera como un proceso adaptativo que se desarrolla en respuesta a la disminución de la función renal, la reducción en la capacidad de la excreción de P, la disminución del Ca sérico y la incapacidad para producir vitamina D activa (1, 25-dihidroxi Vitamina D o calcitriol) (Cunningham, Locatelli and Rodriguez, 2011).

La fisiopatología del hiperparatiroidismo involucra la estimulación continua de las glándulas paratiroideas por una combinación de factores. Los estímulos positivos, que aumentan la secreción de la PTH son hipocalcemia, hipovitaminosis D e hiperfosfatemia entre otros. En la historia natural de la ERC, en primer lugar, una disminución de la fracción renal filtrada de P induce un aumento de la producción de FGF-23 intacta en tejido óseo. Esta fosfatonina que actúa a través de su receptor (FGFR1) asociado a alfa *Klotho*, aumenta la secreción renal de P, inhibe la secreción de PTH e inhibe la hidroxilación de la vitamina D, tanto su forma activa como la forma nutricional a través de las enzimas citocromo CYP27B1 (Chanakul *et al.*, 2013, p. 23). El calcitriol es un inhibidor potente de la secreción y producción de PTH, por lo que al estar disminuido se produce un aumento de síntesis y liberación de la misma (Hruska and Seifert, 2013; Silver and Naveh-Manly, 2013, p. 23). En etapas más avanzadas de la ERC un aumento en la concentración sérica de P y una disminución en la concentración extracelular de Ca ionizado,

aunado a la disminución de la expresión del receptor sensor de calcio (CaR por sus siglas en inglés), del receptor de FGF-23 (FGFR1/alfa-*Klotho*) y del receptor de vitamina D (VDR) a nivel de las células principales de la glándula paratiroides, inhiben la regulación en la secreción de PTH en respuesta al microambiente y a las concentraciones de Ca y calcitriol. Es decir, pacientes con calcio sérico y vitamina D normal pueden persistir con síntesis de PTH por parte de las células principales paratiroides. El “ambiente urémico”, presente por varios años, aumenta de la actividad proliferativa del tejido paratiroideo, conllevando a la hiperplasia paratiroidea y, subsecuentemente, al automatismo paratiroideo (Rodríguez, Nemeth and Martin, 2005; Rodríguez *et al.*, 2006), como se explica en la figura 1.

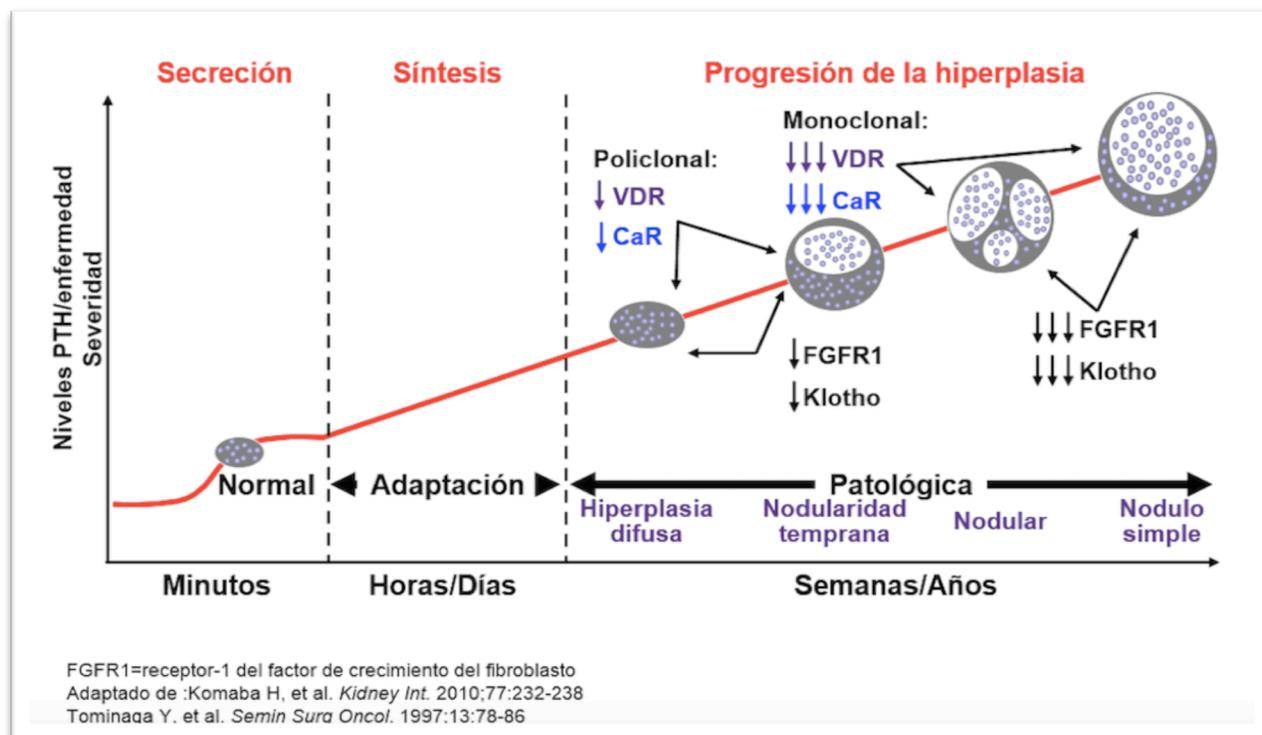


Fig 1

Este conjunto de alteraciones ha sido catalogado por la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) como el trastorno del metabolismo óseo mineral asociado a enfermedad renal crónica (TMO-ERC) y esta definido como una condición sistémica que se manifiesta con anormalidades bioquímicas (PTH, Ca, P y Vitamina D), anormalidades óseas (alteraciones del recambio, mineralización, volumen, crecimiento o fuerza ósea) y calcificación vascular o de

tejidos blandos. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, 2009).

Los TMO-ERC son casi universales en sujetos con ERC avanzada. Están presentes en más del 90% de pacientes en terapia sustitutiva renal (TSR) (Moe *et al.*, 2006). Su presencia se asocia con un aumento en la morbilidad y la mortalidad. Existe evidencia de una relación causal entre los niveles circulantes de FGF-23, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la mortalidad cardiovascular (Hsu, 2008; Faul *et al.*, 2011, p. 23; Block *et al.*, 2013); se ha demostrado que los pacientes con niveles de PTH > 600 pg/mL tienen mayor mortalidad (Tentori *et al.*, 2008).

KDIGO ha recomendado, en la revisión de sus guías más recientes, el mantener niveles de Ca y P dentro de los rangos normales. Y en pacientes en terapia sustitutiva renal adecuar las concentraciones de PTH de acuerdo a la tendencia en los parámetros históricos de la PTH. En aquellos casos en los cuales no se cuentan con varias determinaciones de PTH, KDIGO ha sugerido que las concentraciones apropiadas se encuentran en niveles de entre 2 a 9 veces el límite superior normal (Ketteler *et al.*, 2017). Este amplio rango de la interpretación de la PTH se sugieren por variaciones propias de la medición de la PTH, la variabilidad intra e interobservador en los ensayos y la variabilidad en sus concentraciones en un mismo paciente (Almond *et al.*, 2012). Desde hace más de una década se ha favorecido el ensayo que mide la PTH intacta (iPTH). Se ha estimado que para conocer la cifra “real” de iPTH, se requieren por lo menos el promedio de 18 mediciones de una misma muestra. La PTH es uno de los parámetros paraclínicos con mayor variabilidad en el contexto clínico lo cual está asociado a complicaciones en su interpretación (Garrett *et al.*, 2013).

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la ERC avanzada por mejores desenlaces en supervivencia y calidad de vida, además del costo efectividad de la cirugía comparado con las terapias dialíticas (Abecassis *et al.*, 2008).

Tradicionalmente se ha considerado que los TMO-ERC, incluyendo el hiperparatiroidismo secundario, se resuelven meses después de un trasplante exitoso (Bonarek *et al.*, 1999). Sin embargo, un porcentaje alto de pacientes (25-50%) mantienen elevadas las concentraciones de PTH (Messa *et al.*, 1998; Evenepoel *et al.*, 2004). Este fenómeno es más frecuente en aquellos con un mayor tiempo en TSR y con concentraciones más altas de iPTH previo al trasplante (Messa *et al.*, 1998) lo que sugiere que el hiperparatiroidismo post trasplante está relacionado con el grado de hiperplasia de las glándulas paratiroides alcanzado durante el tiempo con uremia (McCarron *et al.*, 1982). Otras alteraciones asociadas a la persistencia del hiperparatiroidismo es la presencia de hipercalcemia e hipofosfatemia, sobre todo en los primeros meses posteriores al trasplante. Este perfil se asemeja al hiperparatiroidismo primario, por lo cual algunos autores postulan que el hiperparatiroidismo post trasplante refleja el funcionamiento autónomo, persistente, del tejido paratiroideo (Muirhead *et al.*, 2014). Los mecanismos descritos previamente no explican la persistencia de niveles elevados de PTH en todos los pacientes. Otros factores que influyen son la absorción intestinal deficiente del calcio secundaria al uso de esteroides y a una suplementación inapropiada de vitamina D nutricional (Lobo *et al.*, 1995).

La evidencia sobre la significancia clínica de este fenómeno es escasa. Potencialmente el hiperparatiroidismo post trasplante pudiera estar asociado a un mayor riesgo de fracturas, pérdida del injerto y mortalidad, como lo demuestran algunos estudios observacionales (Roodnat *et al.*, 2006; Perrin *et al.*, 2013; Pihlstrøm *et al.*, 2015).

Actualmente no existe un consenso sobre quienes requieren tratamiento, el momento adecuado para intervenir el hiperparatiroidismo (pre trasplante o meses después del trasplante), ni tampoco sobre el manejo terapéutico ideal de estos pacientes; lo cual incluye la paratiroidectomía o el uso de calcimiméticos (cinacalcet). Las estrategias de tratamiento médico con calcimiméticos han demostrado mejoría de los parámetros bioquímicos (disminución de niveles de iPTH y calcio sérico), pero no han sido estudiados extensamente en receptores de trasplante renal (Evenepoel *et al.*, 2014). El tratamiento quirúrgico (paratiroidectomía subtotal)

podiera ser más efectivo para normalizar los parámetros bioquímicos e incrementar la densidad ósea femoral comparado con el tratamiento médico a base de calcimimético (Narayan *et al.*, 2007; Cruzado *et al.*, 2016).

En México, el acceso a la salud es limitado. Casi la mitad de la población carece de seguridad social. Esto influye en que los pacientes con ERC sean referidos de forma tardía con un nefrólogo, que tengan un mal control de las complicaciones relacionadas y que la terapia sustitutiva renal sea subóptima (Cueto-Manzano and Rojas-Campos, 2007; Valdez-Ortiz *et al.*, 2018). A pesar de que no hay reportes sobre la prevalencia o la severidad del hiperparatiroidismo secundario en México, se puede inferir, utilizando reportes de otros países latinoamericanos (Argentina y Brasil), que la prevalencia es más alta y los niveles de iPTH son mayores comparados con pacientes de países desarrollados (Douthat *et al.*, 2013).

El estándar de referencia para la determinación de las concentraciones de calcio es la medición de calcio ionizado. La medición de calcio ionizado es complicada dado el manejo y resguardo de la muestras, razón por la cual habitualmente se utilizan las concentraciones de calcio total o calcio corregido para las cifras de albúmina. Desafortunadamente, las mediciones del calcio total o corregido para la albúmina son imprecisas y conllevan el riesgo de una gran cantidad de diagnósticos erróneos (Björkman, Sorva and Tilvis, 2009; Obi *et al.*, 2016). La presencia de hiperfosfatemia, alteraciones del pH e hipoalbuminemia en pacientes con ERCT son factores asociados al diagnóstico de falsa hipercalcemia o falsa normocalcemia (hipo o hipercalcemia oculta), razón por la cual se ha recomendado el uso de nuevas fórmulas para la corrección del calcio que aún están en validación (Y. *et al.*, 2017). La presencia de hipercalcemia oculta tiene una fuerte asociación con mortalidad en sujetos en diálisis (Obi *et al.*, 2016).

Los escasos estudios con respecto al hiperparatiroidismo post trasplante han utilizado mediciones de calcio que han demostrado ser inexactas en población con patología renal. En su mayoría tienen un periodo de seguimiento corto (<2 años) y han sido realizados en países en donde los pacientes tienen acceso a terapia médica óptima y suelen tener niveles de PTH dentro

de los rangos recomendados, a diferencia de nuestra población. Por lo tanto, hemos considerado la realización de un estudio de la historia natural de los TMO-ERC postrasplante en nuestra población, adoptando correcciones del calcio iónico según fórmulas recientes, el cual aportará información novedosa que será útil para guiar el seguimiento y tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo post trasplante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hiperparatiroidismo posterior al trasplante es un fenómeno frecuente en los primeros meses después de la cirugía. Sin embargo, es escasa la evidencia de la prevalencia del hiperparatiroidismo autónomo varios meses después de la cirugía. Los pocos reportes existentes, habitualmente omiten un mayor tiempo de seguimiento y existe controversia sobre la utilidad de los valores de calcio total o corregido por albúmina sérica para esta población. Las poblaciones reportadas generalmente cuentan con sujetos en diálisis que reciben tratamiento médico óptimo y cuyo control del hiperparatiroidismo es mejor comparado con la severidad del hiperparatiroidismo pre trasplante en población mexicana. Las nuevas fórmulas para predecir el calcio ionizado, pudieran ser más útiles en la interpretación y repercusiones de los receptores que no alcanzan a normalizar la PTH. Se desconoce también si un mayor tiempo de seguimiento posterior al trasplante, con función del injerto adecuada, fuera suficiente para revertir aquellos casos de hiperparatiroidismo persistente.

Si bien se conocen algunos factores de riesgo para presentar esta condición, no se tiene una herramienta útil para identificar a los pacientes que se benefician de un seguimiento estrecho o de un tratamiento definitivo previo a la cirugía del trasplante.

JUSTIFICACIÓN

En México, la enfermedad renal crónica figura dentro de las primeras cinco causas de muerte en la población adulta. En años recientes, la población en diálisis ha aumentado exponencialmente en algunas regiones del país, aunado a un pobre acceso de terapia dialítica y trasplante renal. Según información de la comisión nacional de trasplantes (CENATRA), en el 2018 se realizaron 3116 trasplantes renales, una cifra que se ha triplicado en los últimos 20 años. Desafortunadamente, en nuestro país casi una importante cantidad de pacientes son sometidos al trasplante renal con graves alteraciones en el metabolismo mineral, lo cual incluye hiperfosfatemia severa, hipercalcemia iatrógena e hiperparatiroidismo grave, con cifras mayores a 792 pg/mL en las cifras de PTH.

En algunos centros de trasplante, se pospone el trasplante renal ante la presencia de un hiperparatiroidismo grave lo cual aumenta el tiempo en diálisis y, en muchos casos, la probabilidad de muerte. Por el contrario, en otros centros, pacientes con hiperparatiroidismo grave son sometidos a trasplante renal y requieren un tratamiento de paratiroidectomía meses después del evento quirúrgico, lo cual aumenta el riesgo de comorbilidades y desenlaces adversos en la función del injerto renal.

Este estudio permitirá conocer la utilidad del trasplante como tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y la prevalencia del hiperparatiroidismo autónomo post trasplante en un seguimiento a 36 meses. Así también, incluirá las nuevas definiciones basadas en la estimación del calcio ionizado obtenido de fórmulas validadas en nuestra población. Al obtener esta información, se identificarán características clínicas y de laboratorio pre trasplante que puedan predecir hiperparatiroidismo autónomo y ayuden en la toma de decisiones clínicas, ya sea para la realización o no de una paratiroidectomía previa al trasplante, el uso de cinacalcet pre y posterior a la cirugía o para implementar un seguimiento más estrecho en los parámetros bioquímicos de aquellos sujetos con alto riesgo de hiperparatiroidismo autónomo. El presente estudio será de utilidad para la formación de recursos humanos en investigación clínica, pues constituye la tesis de especialidad de un alumno residente del curso de medicina interna.

HIPÓTESIS

La presencia de hiperparatiroidismo autónomo postrasplante (hipercalcemia sostenida con PTH mayor a 50 pg/mL) con un seguimiento de 36 meses, tendrá una frecuencia mayor al 30% a la de otras series.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar la frecuencia y los factores de riesgo de hiperparatiroidismo autónomo postrasplante, definido como la presencia de hipercalcemia (Calcio ionizado predicho > 5.2 mg/dL) asociado a niveles de iPTH elevados o anormalmente normales (iPTH >50 pg/mL) en comparación con aquellos receptores de trasplante sin esta complicación en una cohorte de receptores de trasplante renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

Objetivos específicos

1. Correlacionar la presencia de hiperparatiroidismo autónomo post trasplante renal con las variables clínicas y bioquímicas pre trasplante.
2. Correlacionar la presencia de hiperparatiroidismo autónomo post trasplante renal con las características clínicas y bioquímicas en el seguimiento post trasplante.
3. Determinar como afectan los niveles de PTH pre Trasplante desenlaces

METODOLOGÍA

Se revisaron todos los casos de sujetos que recibieron trasplante renal de 23 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2017. Se excluyeron a todos los pacientes que presentaron disfunción del injerto previo a la primera medición de PTH a los 3 meses y a aquellos en los que se perdió seguimiento en los meses posteriores al trasplante. Se revisó el expediente de los pacientes y se registró el valor de iPTH, calcio, albumina, fósforo, fosfatasa alcalina, creatinina y hemoglobina a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30 y 36 meses. Se calcularon los valores del calcio corregido utilizando la siguiente fórmula: $\text{Ca corregido} = 0.8 * (4 - \text{Albumina medida (g/L)} + \text{Ca sérico del paciente (mg/dL)})$ (Payne *et al.*, 1973) y el calcio ionizado predicho utilizando la siguiente ecuación: $\text{Ca i predicho} = 0.44 * \text{Ca sérico medido (mg/dl)} - 0.27 * \text{Albumina (g/L)} - 0.06 * \text{P (mg/dl)} + 2.16$. Además se calculó la tasa de filtrado glomerular (TFG) utilizando la ecuación MDRD (Levey, 1999). Se censuraron a los pacientes desde el punto en el que se perdió seguimiento o se registró disfunción del injerto, definido como la presencia de deterioro de función renal Cr. s 2 veces el valor del basal post trasplante que se mantuvo en 2 mediciones.

Se dividieron a los pacientes en 3 grupos según los niveles de iPTH pre-trasplante: PTH baja (< 2 veces el límite superior normal (LSN) (<176 pg/mL)), PTH en metas (2-9 veces el límite superior normal (176-792 pg/mL)) y grupo PTH fuera de metas. (> 9 veces el límite LSN(>792 pg/mL)).

Además se agruparon a los pacientes que presentaron hiperparatiroidismo autónomo en el seguimiento posterior al trasplante y los que no.

Tamaño de muestra.

De acuerdo al objetivo principal del estudio, se calculó el tamaño de muestra como el número necesario de pacientes receptores de trasplante renal para determinar la proporción de hiperparatiroidismo autónomo postrasplante, estimando una prevalencia similar a la publicada por el estudio de Wolf *et al.* (Wolf *et al.*, 2016). Así, utilizando una fórmula para una sola proporción, con un error alfa del 5% y un precisión del 6%, se estimó un tamaño de muestra de 224 sujetos. Asumiendo una tasa de pérdidas del 20%, se optó por recabar la información de 280 sujetos con trasplante renal. Debido a que los

métodos de medición de PTH y de calcio fueron modificados entre 2013 y 2014, se decidió no incluir a aquellos pacientes con trasplante renal antes del 2014. Por tal motivo, el estudio solamente incluyeron solamente 269 sujetos cuyos expedientes fueron revisados.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm DE o mediana (rango intercuartilar) o n (%). Las diferencias entre los grupos se evaluaron con Fisher o Chi 2 para proporciones o U de Mann-Whitney/ prueba de T para variables cuantitativas según la distribución correspondiente. La correlación entre variables cuantitativas fue evaluada con Rho de Spearman. Se realizó un análisis de regresión logística, definiendo como variable desenlace la presencia de hiperparatiroidismo e hipercalcemia según el calcio ionizado predicho. Se realizaron varios modelos y se eligieron aquellos con un mejor rendimiento. Un valor $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS V25 (IBM Corp. Armonk, NY, EEUU).

RESULTADOS

Se revisaron todos los casos de sujetos que recibieron trasplante renal de 23 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2017. Durante dicho periodo fueron realizados 290 trasplantes renales en INCMNSZ. De lo cuáles 148 fueron de donador fallecido y 142 fueron de donador vivo. No se encontraron datos en el sistema electrónico sobre 21 pacientes.

Se analizaron 269 sujetos, de los cuáles se excluyeron 39 (15%) por tener datos incompletos en el seguimiento post- trasplante o por disfunción del injerto antes de cumplir la primera medición de iPTH a los primeros 3 meses. Al final, fueron analizados 230 sujetos (86%).

Características basales de la cohorte.

En la tabla 1 se describen las características basales de la cohorte. Como se aprecia en la tabla 1 la mediana de edad de toda la cohorte fue de 36 años y el rango de edad fue de los 19 a 75 años. Las principales causas de enfermedad renal crónica terminal fueron: desconocida (n= 91, 40%), diabetes (n=40, 18%), lupus eritematoso generalizado (n= 26, 11%), pérdida del injerto renal (n= 15 , 6.5 %) y enfermedad renal poliquística autosómica del adulto (n= 13, 5.6%), en orden descendente. Otras causas reportadas de enfermedad renal crónica fueron glomerulopatías (n= 6, 2.6%), vasculitis (n=6, 2.6), amiloidosis (n= 2, 1%), obstructiva (n= 2, 1%) y misceláneas.

En la mayoría de la cohorte (n=124, 54%), el valor de iPTH se encontró en un rango de 2 a 9 veces el valor de referencia del ensayo, tal como lo recomiendan las recomendaciones internacionales de la KDIGO. En 56 sujetos (17%) se encontró hiperparatiroidismo grave (fuera de metas) previo al trasplante renal, definido como un valor de iPTH >792 pg/mL, como se aprecia en la tabla 1.

El valor de iPTH pre trasplante tuvo una correlación con el valor de fosfatasa alcalina ($r=0.58$, $p = <0.001$). El grupo con hiperparatiroidismo grave tuvo una mediana de fosfatasa alcalina de 177 IU/L(126-356) diferente al grupo con hiperparatiroidismo controlado (mediana fosfatasa alcalina 112 (87-156, $p=<0.001$))

En la cohorte se evaluó el valor de calcio total, el calcio corregido para la albúmina y el calcio ionizado predicho por una fórmula desarrollada en el departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral (en prensa, ASN Kidney Week 2019). Con las 3 formas de evaluar al calcio, no se observaron diferencias significativas entre los grupos según el valor de iPTH previo al trasplante.

Tabla 1 Características basales de la cohorte

Característica *	Total (n= 230)	Hombres (n= 119)	Mujeres (n=111)	p
Edad, años	36 (26-47)	38 (27-51)	33 (24-43)	0.15
Donador fallecido, n	126 (55%)	63 (53%)	63 (57%)	0.59
Haplotipos compartidos				0.79
0, n	163 (71%)	83 (70%)	80 (72%)	
1, n	47 (20%)	24 (20%)	23 (21%)	
2, n	20 (9%)	12 (10%)	8 (11%)	
Desconocida, n	91 (40%)	55 (47%)	36 (32%)	0.031
Diabetes , n	40 (18%)	20 (17%)	20 (18%)	0.86
Lupus eritematoso generalizado, n	26 (11%)	12 (10%)	14 (13%)	0.56
iPTH, pg/ml	464 (240-797)	472 (238-829)	492 (247-796)	0.99
iPTH 2-9 veces el valor de referencia, n	124 (56%)	62 (55%)	62 (57%)	0.95
iPTH > 9 veces el valor de referencia, n	56 (26%)	29 (26%)	27 (25%)	0.95
Calcio total, mg/dL	9.4 ±1.0	9.4 ±1.0	9.4 ±1.0	0.95
Calcio corregido para Albumina, mg/dL	9.5 ±1.3	9.6 ±1.2	9.5 ±1.3	0.48
Calcio ionizado predicho, mg/dL	4.8 ±0.4	4.8 ±0.4	4.9 ±0.4	0.17
Albumina, g/L	4.2 ±0.6	4.3 ±0.6	4.1 ±0.6	0.036
Fósforo (P), mg/dL	5 (4.2-6.2)	5.1 (4.4-6.4)	5 (4.1-5.8)	0.15
Fosfatasa alcalina, IU/L	121 (87-177)	125 (87-169)	115 (87-187)	0.75
Hemoglobina, g/dL	10.8 ±1.9	11.2 ±2.0	10.3 ±1.7	0.001

*Las variables cuantitativas se expresan como media ±DE o mediana (rango intercuartilar) o n (%) ** Se utilizó Fisher o Chi² para proporciones o U de Mann-Whitney/ prueba de T para variables cuantitativas según la distribución correspondiente.*** Se considera un calcio ionizado predicho normal de 4.3 a 5.2 mg/dL calculado a partir de la siguiente ecuación: $0.44 \times \text{Ca (mg/dl)} - 0.27 \times \text{Albumina (g/L)} - 0.06 \times \text{P (mg/dl)} + 2.16$

Persistencia de Hiperparatiroidismo (HPT) autónomo con hipercalcemia post trasplante renal.

La cirugía de trasplante renal mejoró las cifras de iPTH en los primeros tres meses. En toda la cohorte la mediana de iPTH pre trasplante de 458 pg/mL (235-829) disminuyó al 3 mes a una mediana de 99 pg/mL (65-138) con un porcentaje de disminución del 76% (58-86) ($p < 0.001$). La velocidad de disminución de las cifras de iPTH dependió de las concentraciones pre trasplante y la mayoría de los sujetos mostraron una disminución significativa al tercer mes posterior a la cirugía (Figura 2).

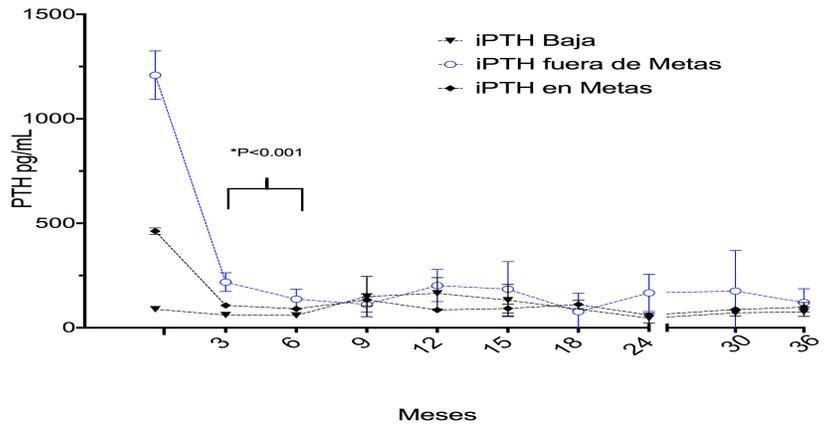


Fig. 2

En la mayoría de los sujetos con HPT pre- trasplante ($n=180$, 78%), definido como una iPTH > 2 LSN, la iPTH disminuyó después de la cirugía en el periodo de seguimiento.

De 230 sujetos incluidos con un seguimiento de 36 meses pos-trasplante, las concentraciones de

iPTH fueron normales (valores de 12-88 pg/mL) en 117 sujetos (51%). En 86 sujetos (37%), la iPTH se encontró con concentraciones ligeramente elevadas (89- 176 pg/mL, 1-2 veces el LSN). En 27 sujetos (12%) el valor de las cifras de iPTH fueron altas (> 176 pg/mL, > 2 veces el LSN) como se observa en la figura 3.

Normalización de iPTH

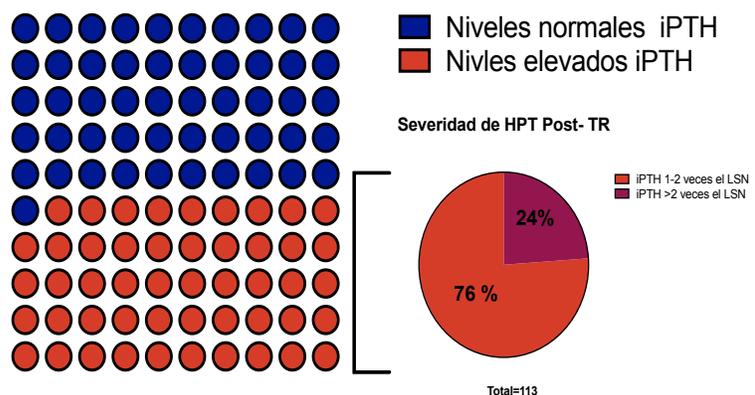


Fig. 3 Total=230

Durante el periodo de seguimiento, se encontraron en toda la cohorte, 92 sujetos (40%) con hipercalcemia persistente definida como calcio ionizado predicho \geq de 5.2 mg/dL en 2 o más mediciones en un periodo de 1 año. La intensidad de la hipercalcemia fue leve (hipercalcemia leve definida por calcio ionizado 5.2 a 5.99), la mediana de calcio ionizado predicho en este grupo fue de 5.4 (5.3-5.5). De los sujetos que permanecieron con niveles de iPTH elevados (n=113), 54 (48%) presentaron hipercalcemia.

En el grupo con hipercalcemia persistente post trasplante se encontró HPT autónomo en 74 de los 92 pacientes (80%) definido como una iPTH inapropiadamente normal (> 50 pg/mL). En la tabla 2 se encuentran las características de los pacientes con HPT autónomo comparado con aquellos que no lo presentaron (aquellos pacientes con normo calcemia post trasplante renal independientemente de las cifras de iPTH y aquellos con hipercalcemia con iPTH suprimida (<50 pg/mL)).

Como se puede apreciar, en el primer grupo hubo una mayor proporción de pacientes hombres (64 % vs 46 %, $p= 0.016$) y de aquellos que llegaron al trasplante con HPT fuera de metas (41 % vs 17 %, $p=<0.001$) , además la mediana de edad fue superior (38 vs 34 años, $p= 0.023$).

La causa de la ERC o el tipo de trasplante recibido (donador cadavérico vs donador vivo) no fue diferente entre los grupos.

En cuanto a los valores de laboratorio basales. Se encontró que la mediana de concentraciones de iPTH fue mayor en el grupo con HPT autónomo post trasplante (688 vs 386 pg/mL, $p=<0.001$). De manera similar, este grupo tuvo mayores niveles de calcio ionizado predicho previo al trasplante (5 vs 4.8 mg/dL, $p= <0.001$) (figura 4). Este hallazgo fue concordante utilizando las 3 formas de evaluar al calcio previamente descritas.

Con respecto a los valores de laboratorio en los primeros 3 meses post trasplante, se encontró que los sujetos con hiperparatiroidismo autónomo tenían mayores niveles de iPTH (mediana 134 vs 88 pg/mL $p < 0.001$) y de calcio ionizado predicho (5.4 vs 5 mg/dL, $p < 0.001$). Mientras que los niveles de fósforo fueron menores al compararlo con el grupo que no desarrolló HPT autónomo (2.7 vs 3.3 mg/dL, $p < 0.001$) (figura 5). Estos hallazgos fueron independientes a la tasa de filtrado glomerular (67 vs 64 ml/min 1.74 m² SC, $p = 0.39$).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en relación a la tasa de filtrado glomerular o los niveles de hemoglobina al finalizar el seguimiento (36 meses).

Tabla 2. Comparación entre los sujetos con HPT autónomo vs. Sin HPT autónomo.

Característica	HPT autónomo post TR n=74	Sin HPT autónomo post-TR n=156	p
Hombres, n	47 (64%)	72 (46%)	0.016
Edad, años	38 (28-48)	34 (24-46)	0.023
Donador fallecido, n	44 (35%)	82 (65%)	0.32
Desconocida, n	32 (43%)	59 (38%)	0.48
Diabetes , n	12 (16%)	28 (18%)	0.85
Lupus eritematoso generalizado, n	8 (11%)	18 (11%)	1.00
iPTH pre-TR, pg/mL	688 (359-1097)	386 (198-724)	<0.001
iPTH 2-9 veces el valor de referencia pre-TR, n	33 (45%)	91 (58%)	<0.001
iPTH > 9 veces el valor de referencia pre-TR, n	30 (41%)	26 (17%)	<0.001
Calcio total pre-TR, mg/dL	9.8 ±1.0	9.2 ±1.0	<0.001
Calcio corregido para Albumina pre-TR, mg/dL	9.9 ±1.2	9.3 ±1.2	<0.001
Calcio ionizado predicho pre-TR, mg/dL	5 ±0.4	4.8 ±0.4	<0.001

Albumina pre-TR, g/L	4.2 ±0.6	4.2 ±0.6	0.78
Fósforo (P) pre-TR, mg/dL	5.2 (4.5-6.2)	4.9 (4.2-6.1)	0.18
Fosfatasa alcalina pre-TR, IU/L	129 (97-214)	112 (84-160)	0.026
Hemoglobina pre-TR, g/dL	10.6 ±2	10.8 ±1.8	0.4
iPTH a los 3 meses Post- TR, pg/mL	134 (99-231)	88 (59-117)	<0.001
Fósforo a los 3 meses Post- TR, mg/dL	2.7 (2.2-2.9)	3.3 (2.8-3.8)	<0.001
Calcio total a los 3 meses Post- TR, mg/dL	10.5 ±0.5	9.9 ±0.6	<0.001
Calcio corregido para Albumina a los 3 meses Post- TR, mg/dL	11.0 ±0.7	10.3 ±0.8	<0.001
Calcio ionizado predicho a los 3 meses Post- TR, mg/dL	5.4 ±0.2	5.0 ±0.2	<0.001
Fosfatasa alcalina a los 3 meses Post- TR, IU/L	131 (94-189)	104 (71-145)	0.004
Hemoglobina a los 3 meses Post- TR, g/dL	13.9 ±1.9	12.9 ±2.1	<0.001
Creatinina a los 3 meses Post- TR mg/dL	1.2 (1-1.5)	1.2 (0.9-1.5)	0.87
TFG al 3 mes Post-TR, ml/min 1.73 m ² SC	67 (57-82)	64 (53-82)	0.39
TFG a los 12 meses Post- TR, ml/min 1.73 m ² SC	105 (89-125)	109 (88-125)	0.74

TFG a los 24 meses Post- TR, ml/min 1.73 m ² SC	110 (91-125)	111 (89-125)	0.91
TFG a los 36 meses Post- TR, ml/min 1.73 m ² SC	109 (88-114)	113 (93-125)	0.42
Hemoglobina a los 12 meses Post- TR, g/dL	15.1 ±2.2	14.1 ±2.3	0.003
Hemoglobina a los 24 meses Post- TR, g/dL	14.9 ±2.5	14.2 ±2.2	0.053
Hemoglobina a los 36 meses Post- TR, g/dL	14.9±2.4	14.2 ±2.4	0.10

- Las variables cuantitativas se expresan como media ±DE o mediana (rango intercuartilar) o n (%) ** Se utilizó Fisher o Chi² para proporciones o U de Mann-Whitney/ prueba de T para variables cuantitativas según la distribución correspondiente.*** Se considera un calcio ionizado predicho normal de 4.3 a 5.2 mg/dL calculado a partir de la siguiente ecuación: $0.44 \times \text{Ca (mg/dl)} - 0.27 \times \text{Albumina (g/L)} - 0.06 \times \text{P (mg/dl)} + 2.16$

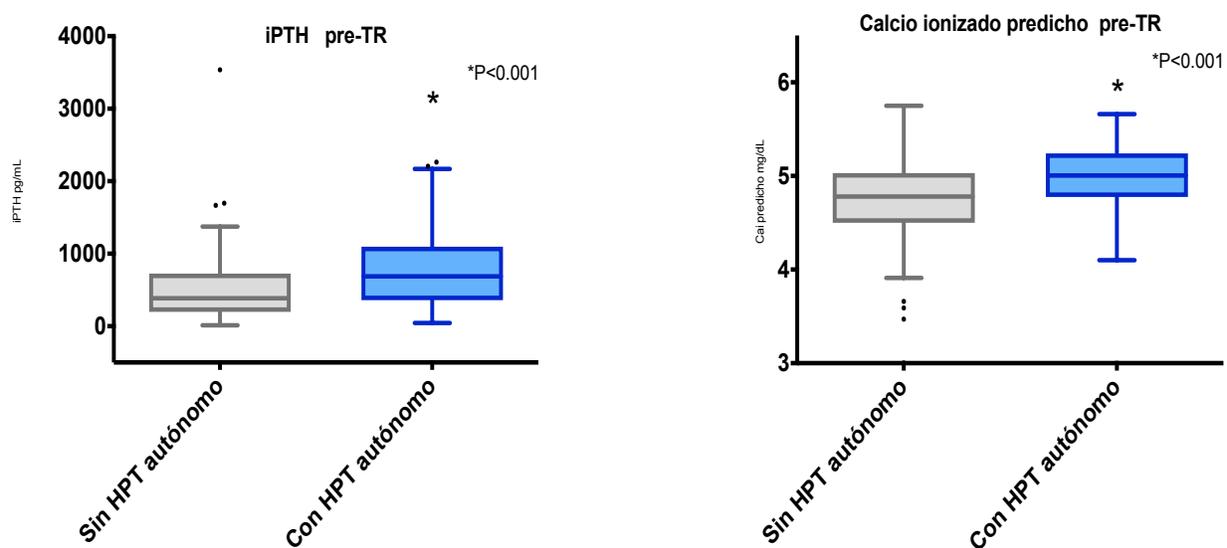
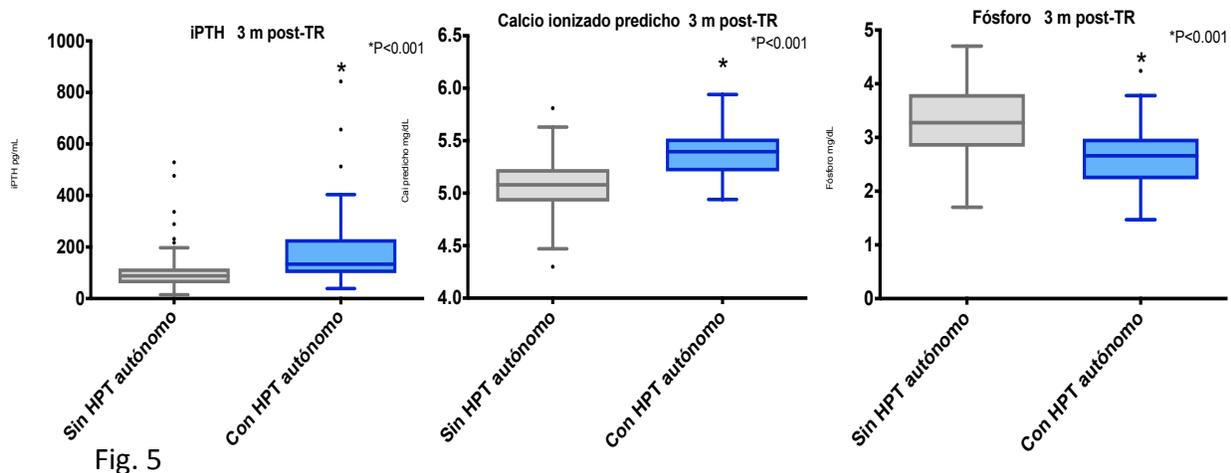


Fig. 4



En los diferentes modelos de regresión logística realizados (tabla 3 a 5), se encontraron como predictores de HPT autónomo previo al trasplante el ser hombre (OR 3.5, IC 1.7-7.92, $p < 0.001$), el tener mayores niveles de calcio ionizado predicho (OR 19, IC 6-58, $p < 0.001$) y el logaritmo de los niveles de iPTH (Log iPTH) (OR 13.92, IC 5-37, $p < 0.001$).

Las variables a los 3 meses post trasplante que se relacionaron de forma directa a presentar este desenlace fueron los niveles de calcio ionizado predicho (116.450, IC 11.5-1176.7, $p < 0.001$) y el Log iPTH post (OR 21.223, IC 5.3-84.2, $p < 0.001$). Mientras que los niveles de fósforo tuvieron una relación inversamente proporcional (OR 0.37, IC 0.18-0.78, $p < 0.009$).

La variable con mayor poder predictor fue el calcio ionizado predicho a los 3 meses post trasplante.

Tabla 3. Modelo de regresión logística binaria con variables pre- TR

Característica	OR	IC 95%	p
Hombre	3.5	1.7-7.2	<0.001
Edad, años	1.007	0.98-1.03	0.57
Calcio ionizado predicho pre TR, mg/dL	19	6-58	<0.001
Log iPTH pre TR	13.92	5-37	<0.001

* $R^2 = 0.35$ con una $p < 0.001$

Tabla 4. Modelo de regresión logística con variables pre y pos TR a los 3 meses

Característica	OR	IC 95%	p
Hombre	2.38	0.90-6.281	.081
Edad, años	1.006	0.99-1.04	0.98
Calcio ionizado predicho Pre- TR, mg/dL	9.5	2.02-44.5	0.004
Calcio ionizado predicho 3 meses Post- TR, mg/dL	116.450	11.5-1176.7	<0.001
Log iPTH post- TR	21.223	5.3-84.2	<0.001
Fosfatasa alcalina 3 meses Post- TR, UI/L	1	0.99-1.004	0.99
Fósforo 3 meses Post- TR, mg/dL	0.37	0.18-0.78	0.009
Hemoglobina 3 meses Post TR, g/dL	1.1	0.87-1.41	0.42

*R²= 0.58 con una p < 0.001

Tabla 5 Modelo de regresión logística con variables pre y post-TR

Característica	OR	IC 95%	p
Hombre	3.02	1.28-7.14	0.011
Calcio ionizado predicho Pre- TR, mg/dL	7.86	2.19-28.17	<0.001
Calcio ionizado predicho 3 meses Post- TR, mg/dL	136.36	15.94-1165.97	<0.001
Log iPTH post- TR	20.8	6.38-67.88	0.002
Fósforo 3 meses Post- TR, mg/dL	0.349	0.18-0.68	0.002

*R²= 0.591 con una p < 0.001

DISCUSIÓN

En este estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de pacientes a los que se les practicó la cirugía de trasplante renal en el INCMNSZ se encontró que en los primeros 3 meses de seguimiento después del trasplante hubo una disminución significativa de los niveles de iPTH y posteriormente se mantuvieron estables. A diferencia de lo reportado en otros estudios, en este trabajo se encontró que aquellos pacientes con hiperparatiroidismo severo, los niveles de iPTH tardaron más en disminuir. Independientemente del grado de HPT secundario previo, una vez disminuyeron los niveles de iPTH estos se mantuvieron estables durante el seguimiento. En la cohorte se encontró la persistencia de niveles de iPTH elevados en una gran cantidad de sujetos (49%) con una tasa similar a lo reportado en otros estudios (Messa *et al.*, 1998; Guerra *et al.*, 2011) y más baja que la reportada por un estudio multicéntrico realizado recientemente en Estados Unidos (49% vs 80%)(Wolf *et al.*, 2016).

De los pacientes que continuaron con HPT, solo el 54% presentó hipercalcemia. Lo que sugiere que en casi la mitad de pacientes con niveles de iPTH elevados, esto no se debe a la persistencia de tejido paratiroideo autónomo, sino que puede ser secundario a otras causas como la absorción intestinal deficiente del calcio secundaria al uso de esteroides o a la deficiencia de vitamina D nutricional (Lobo *et al.*, 1995; Patschan, Loddenkemper and Buttgereit, 2001). Se desconoce si este sub grupo de pacientes tenga los mismos desenlaces que aquellos con HPT autónomo.

Durante el seguimiento se encontró que un 32% de sujetos de la cohorte presentó un perfil bioquímico compatible con HPT autónomo, una proporción similar a la reportada por Wolf *et al.*, 2016.

Los factores predictores previo al trasplante más importantes fueron los niveles de iPTH y los niveles de calcio ionizado predicho. El primero es un factor de riesgo que se ha reportado en otros estudios (Messa *et al.*, 1998; Van de Cauter, Sennesael and Haentjens, 2011; Wolf *et al.*, 2016). Hasta donde tenemos conocimiento, el segundo factor no ha sido descrito ya que

utilizamos una fórmula de reciente publicación. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con este perfil, probablemente tengan previo al trasplante, automatismo del tejido paratiroideo y que a pesar de que se elimine el ambiente urémico, este persista posterior a la cirugía.

Otro factor predictor fue el ser hombre, esta observación no se había reportado en estudios previos y contrasta con la epidemiología del hiperparatiroidismo primario, que es un trastorno en el que también hay automatismo de las glándulas paratiroideas, en donde es 3 veces más común en las mujeres (Mazeh, Sippel and Chen, 2012). Se desconocen las causas de este hallazgo y podrá dar pie a otros trabajos de investigación.

Dentro de los factores post trasplante que se relacionaron con el desarrollo de HPT autónomo fueron de nueva cuenta los niveles de calcio y de PTH. Además se encontró que a mayores niveles de fósforo fue menor el riesgo de este trastorno. Estos hallazgos también son compatibles con la teoría de la persistencia de la autonomía en las glándulas paratiroideas ya que la hipercalcemia y la hipofosfatemia son alteraciones típicas del HPT primario.

Al finalizar el seguimiento no se encontraron diferencias en la función renal de los pacientes con HPT secundario comparados con los que no lo presentaron, un hallazgo distinto a lo reportado por Pihlstrøm *et al.*, 2015. A diferencia de nuestro trabajo, dicho estudio fue diseñado para estudiar ese desenlace, el inicio del seguimiento inició después de los 6 meses post trasplante y el seguimiento fue mayor (aprox. 7 años) lo que pudiera explicar las discrepancias.

En resumen el trasplante renal normaliza las variables del TMO-ERC en la mitad de los pacientes. El hiperparatiroidismo post trasplante en nuestra población se presentó en una proporción similar a lo reportado en la literatura y el factor más importantes fueron los niveles de iPTH previo al trasplante. La mitad de los pacientes con hiperparatiroidismo post trasplante tienen un perfil compatible con hiperparatiroidismo autónomo y en estos pacientes se encontró que el nivel de calcio ionizado predicho previo al trasplante y 3 meses posteriores al trasplante fue el factor de riesgo más importante.

La fortalezas de este estudio son que cuenta con un gran número de pacientes con adecuado seguimiento y con estudios de laboratorio realizados en el mismo centro. Es el primer estudio sobre el tema que se realiza en población mexicana y el que cuenta con la mayor proporción de sujetos con HPT secundario severo. Además es el primer trabajo en utilizar una nueva fórmula para calcular el calcio ionizado.

Las limitaciones del estudio consisten en que se trato de un estudio retrospectivo y que por lo tanto algunas variables medidas pueden tener un sesgo. No contamos con información clínica relevante como la densidad ósea, fracturas o mortalidad. Lo que le podría dar fortaleza al estudio al relacionar los trastornos bioquímicos con desenlaces clínicos.

Con estos hallazgos podemos sugerir que se empiecen a utilizar las nuevas fórmulas para predecir el calcio ionizado en detrimento del calcio total y el calcio corregido por la albumina. Y que en aquellos pacientes con niveles de iPTH elevados con calcio ionizado predicho cercano al limite superior normal sean considerados para iniciar tratamiento oportuno o que se les ofrezca un seguimiento estrecho y prolongado de las variables que incluye el TMO-ERC.

CONCLUSIONES

El trasplante renal normaliza las variables del TMO-ERC en la mitad de los pacientes. El hiperparatiroidismo post trasplante en nuestra población se presentó en una proporción similar a lo reportado en la literatura y el factor más importantes fueron los niveles de iPTH previo al trasplante. La mitad de los pacientes con hiperparatiroidismo post trasplante tienen un perfil compatible con hiperparatiroidismo autónomo.

El nivel de calcio ionizado predicho previo al trasplante y 3 meses posteriores al trasplante fue el factor de riesgo más importante, seguido del nivel de iPTH previo y posterior al trasplante, el nivel de fósforo a los 3 meses del trasplante y el ser hombre.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a José Armando Paz Cortés por la ayuda brindada para la realización de la base de datos. Además al Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral por el apoyo recibido para la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abecassis, M. *et al.* (2008) 'Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) Conference', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(2), pp. 471–480. doi: 10.2215/CJN.05021107.
- Almond, A. *et al.* (2012) 'Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease', *Annals of Clinical Biochemistry*, 49(1), pp. 63–67. doi: 10.1258/acb.2011.011094.
- Björkman, M. P., Sorva, A. J. and Tilvis, R. S. (2009) 'Calculated serum calcium is an insufficient surrogate for measured ionized calcium', *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49(3), pp. 348–350. doi: 10.1016/j.archger.2008.11.014.
- Blaine, J., Chonchol, M. and Levi, M. (2015) 'Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7), pp. 1257–1272. doi: 10.2215/CJN.09750913.
- Block, G. A. *et al.* (2013) 'CKD–Mineral and Bone Disorder and Risk of Death and Cardiovascular Hospitalization in Patients on Hemodialysis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(12), pp. 2132–2140. doi: 10.2215/CJN.04260413.
- Bonarek, H. *et al.* (1999) 'Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation', *Kidney International*, 56(2), pp. 642–649. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00589.x.
- Van de Caeter, J., Sennesael, J. and Haentjens, P. (2011) 'Long-Term Evolution of the Mineral Metabolism After Renal Transplantation: A Prospective, Single-Center Cohort Study', *Transplantation Proceedings*, 43(9), pp. 3470–3475. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.030.
- Chanakul, A. *et al.* (2013) 'FGF-23 Regulates CYP27B1 Transcription in the Kidney and in Extra-Renal Tissues', *PLoS ONE*. Edited by J.-C. Dussaule, 8(9), p. e72816. doi: 10.1371/journal.pone.0072816.
- Covic, A. *et al.* (2018) 'Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(4), pp. 319–331. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30310-8.
- Cruzado, J. M. *et al.* (2016) 'A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism', *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(8), pp. 2487–2494. doi: 10.1681/ASN.2015060622.

- Cueto-Manzano, A. M. and Rojas-Campos, E. (2007) 'Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico', *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 27(2), pp. 142–148.
- Cunningham, J., Locatelli, F. and Rodriguez, M. (2011) 'Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 6(4), pp. 913–921. doi: 10.2215/CJN.06040710.
- Douthat, W. G. *et al.* (2013) 'High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina', *Nefrologia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola Nefrologia*, 33(5), pp. 657–666. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12009.
- Evenepoel, P. *et al.* (2004) 'Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study', *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 19(5), pp. 1281–1287. doi: 10.1093/ndt/gfh128.
- Evenepoel, P. *et al.* (2014) 'A Randomized Study Evaluating Cinacalcet to Treat Hypercalcemia in Renal Transplant Recipients With Persistent Hyperparathyroidism: Cinacalcet to Correct Hypercalcemia in Persistent HPT', *American Journal of Transplantation*, 14(11), pp. 2545–2555. doi: 10.1111/ajt.12911.
- Faul, C. *et al.* (2011) 'FGF23 induces left ventricular hypertrophy', *The Journal of clinical investigation*, 121(11), pp. 4393–4408. doi: 10.1172/JCI46122.
- Garrett, G. *et al.* (2013) 'PTH—A Particularly Tricky Hormone: Why Measure It at All in Kidney Patients?', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(2), pp. 299–312. doi: 10.2215/CJN.09580911.
- Glasscock, R. J., Warnock, D. G. and Delanaye, P. (2017) 'The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls', *Nature Reviews Nephrology*, 13(2), pp. 104–114. doi: 10.1038/nrneph.2016.163.
- Guerra, R. *et al.* (2011) 'Hypercalcemia secondary to persistent hyperparathyroidism in kidney transplant patients: analysis after a year with cinacalcet', *Journal of Nephrology*, 24(1), pp. 78–82.
- Hruska, K. A. and Seifert, M. (2013) 'Pathophysiology of Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder (CKD-MBD)', in Rosen, C. J. (ed.) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ames, USA: John Wiley & Sons, Inc., pp. 632–639. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118453926.ch77> (Accessed: 5 August 2019).
- Hsu, C. (2008) 'FGF-23 and Outcomes Research — When Physiology Meets Epidemiology', *New England Journal of Medicine*, 359(6), pp. 640–642. doi: 10.1056/NEJMe0804660.

Ketteler, M. *et al.* (2017) 'Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters', *Kidney International*, 92(1), pp. 26–36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group (2009) 'KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)', *Kidney International. Supplement*, (113), pp. S1–130. doi: 10.1038/ki.2009.188.

Levey, A. S. (1999) 'A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation', *Annals of Internal Medicine*, 130(6), p. 461. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.

Lobo, P. I. *et al.* (1995) 'Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol', *Clinical Transplantation*, 9(4), pp. 277–281.

Mazeh, H., Sippel, R. S. and Chen, H. (2012) 'The Role of Gender in Primary Hyperparathyroidism: Same Disease, Different Presentation', *Annals of Surgical Oncology*, 19(9), pp. 2958–2962. doi: 10.1245/s10434-012-2378-3.

McCarron, D. A. *et al.* (1982) 'Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: Relationship to gland size', *Kidney International*, 22(6), pp. 662–670. doi: 10.1038/ki.1982.227.

Messa, P. *et al.* (1998) 'Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation', *Kidney International*, 54(5), pp. 1704–1713. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00142.x.

Moe, S. *et al.* (2006) 'Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)', *Kidney International*, 69(11), pp. 1945–1953. doi: 10.1038/sj.ki.5000414.

Muirhead, N. *et al.* (2014) 'Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice', *Clinical Transplantation*, 28(2), pp. 161–165. doi: 10.1111/ctr.12291.

Narayan, R. *et al.* (2007) 'Parathyroidectomy Versus Cinacalcet Hydrochloride–Based Medical Therapy in the Management of Hyperparathyroidism in ESRD: A Cost Utility Analysis', *American Journal of Kidney Diseases*, 49(6), pp. 801–813. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.009.

Obi, Y. *et al.* (2016) 'Hidden hypercalcemia and mortality risk in incident hemodialysis patients', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(6), pp. 2440–2449. doi: 10.1210/jc.2016-1369.

Patschan, D., Loddenkemper, K. and Buttgerit, F. (2001) 'Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis', *Bone*, 29(6), pp. 498–505.

- Payne, R. B. *et al.* (1973) 'Interpretation of Serum Calcium in Patients with Abnormal Serum Proteins', *BMJ*, 4(5893), pp. 643–646. doi: 10.1136/bmj.4.5893.643.
- Perrin, P. *et al.* (2013) 'Persistent Hyperparathyroidism Is a Major Risk Factor for Fractures in the Five Years After Kidney Transplantation: Fractures After Kidney Transplantation', *American Journal of Transplantation*, 13(10), pp. 2653–2663. doi: 10.1111/ajt.12425.
- Pihlstrøm, H. *et al.* (2015) 'Increased Risk of All-Cause Mortality and Renal Graft Loss in Stable Renal Transplant Recipients With Hyperparathyroidism', *Transplantation*, 99(2), pp. 351–359. doi: 10.1097/TP.0000000000000583.
- Rodriguez, M. *et al.* (2006) 'Regulation of parathyroid function in chronic renal failure', *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 24(2), pp. 164–168. doi: 10.1007/s00774-005-0665-9.
- Rodriguez, M., Nemeth, E. and Martin, D. (2005) 'The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism', *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 288(2), pp. F253–F264. doi: 10.1152/ajprenal.00302.2004.
- Romagnani, P. *et al.* (2017) 'Chronic kidney disease', *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). doi: 10.1038/nrdp.2017.88.
- Roodnat, J. I. *et al.* (2006) 'High Pretransplant Parathyroid Hormone Levels Increase the Risk for Graft Failure after Renal Transplantation', *Transplantation*, 82(3), pp. 362–367. doi: 10.1097/01.tp.0000228923.75739.88.
- Silver, J. and Naveh-Many, T. (2013) 'FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease', *Nature Reviews Nephrology*, 9(11), pp. 641–649. doi: 10.1038/nrneph.2013.147.
- Tentori, F. *et al.* (2008) 'Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)', *American Journal of Kidney Diseases*, 52(3), pp. 519–530. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020.
- Valdez-Ortiz, R. *et al.* (2018) 'Mortality in Patients With Chronic Renal Disease Without Health Insurance in Mexico: Opportunities for a National Renal Health Policy', *Kidney International Reports*, 3(5), pp. 1171–1182. doi: 10.1016/j.ekir.2018.06.004.
- Wolf, M. *et al.* (2016) 'A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation', *Transplantation*, 100(1), pp. 184–193. doi: 10.1097/TP.0000000000000823.
- Xie, Y. *et al.* (2018) 'Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016', *Kidney International*, 94(3), pp. 567–581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011.

Y., O. *et al.* (2017) 'Development and Validation of a Novel Laboratory-Specific Correction Equation for Total Serum Calcium and Its Association With Mortality Among Hemodialysis Patients', *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(3), pp. 549–559. doi: 10.1002/jbmr.3013.