

[Escribir texto]



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Intensidad y frecuencia de alteraciones del
metabolismo óseo post-trasplante renal.**

Oscar Leonardo Medina Espitia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

[Escribir texto]

**Intensidad y frecuencia de alteraciones del
metabolismo óseo post-trasplante renal.**

Oscar Leonardo Medina Espitia

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para
optar al título de:

Especialista en Endocrinología

Director (a): Dr. Juan Manuel Arteaga

Dr Roberto Franco Vega

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2015

[Escribir texto]

A mi hijo Camilo Andrés

A mi esposa y mis padres

[Escribir texto]

Agradecimientos

A mi esposa por siempre estar a mi lado, cambiando mi vida.

A Dr Juan Manuel Arteaga por siempre ofrecerme su mano para cumplir mis sueños.

[Escribir texto]

Contenido

Resumen

Lista de figuras

Lista de tablas

Lista de símbolos y abreviaturas

Introducción

1. Marco teórico

- 1.1 Hormona paratiroidea (PTH) en trasplante renal
- 1.2 Interacciones PTH, vitamina D y metabolismo del calcio

2. Objetivos

- 2.1 Objetivo principal
- 2.2 Objetivos específicos

3. Metodología

- 3.1 Tipo de estudio
- 3.2 Población
- 3.3 Criterios de Inclusión
- 3.4 Análisis Estadístico

4. Resultados

[Escribir texto]

5. Discusión

6. Conclusiones

Bibliografía

[Escribir texto]

Lista de Figuras

Figura 1. Pirámide poblacional

Figura 2. Histograma de frecuencia de los valores de PTH inicial

Figura 3. Distribución de valores de 25 DVD3 en primer (arriba) y segundo (abajo) seguimiento

[Escribir texto]

Lista de Tablas

Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio

Tabla 2. Distribución de 25-DVD3 (primera muestra) por nivel

Tabla 3. Diferencias para muestras emparejadas entre los resultados iniciales y seguimiento

Tabla 4. Diferencia para muestras emparejadas estratificadas por género

[Escribir texto]

Abreviaturas

Abreviatura término

PTH Hormona paratiroidea

Resumen

[Escribir texto]

Los pacientes con enfermedad renal tienen alto riesgo de presentar alteraciones en el metabolismo óseo. Se describen las características generales de una cohorte de pacientes post-trasplante renal y los cambios en el perfil mineral óseo, antes y después del trasplante renal.

Materiales y métodos

Se revisaron los registros de seguimiento del programa de trasplante renal, se describieron las características generales, intensidad y frecuencia de las alteraciones en la mineralización ósea, antes y después del trasplante, todos los contrastes asumieron una confianza de 95%.

Resultados

Se encontraron 215 registros de pacientes, 62,3% fueron hombres, la edad media fue de 42,93 años; hallando diferencias significativas en la distribución por género, de edad y de algunos componentes del perfil mineral óseo, y al contraste para muestras emparejadas para Ácido Úrico segunda vs primera muestra, Calcio primera vs segunda y tercera muestra.

La mayoría de los pacientes se encontraron en nivel suficiente de 25-DVD3 en la primera muestra. Se encontró disminución significativa entre los valores iniciales y finales de PTH en el género masculino. El resto de diferencias no fueron significativas.

Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren mejoría del hiperparatiroidismo en un porcentaje importante de la muestra. Se requiere de estudios adicionales de tipo prospectivo, que relacionen el riesgo cardiovascular y la asociación a fracturas consecuente con las alteraciones metabólicas demostradas. Se sugiere el desarrollo de Políticas internacionales que reglamenten el seguimiento de alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes.

[Escribir texto]

Palabras claves: Hiperparatiroidismo, Trastorno del metabolismo del calcio, vitamina D, Fósforo, Trasplante de riñón.

Abstract

Patients with kidney disease are at high risk of alterations in bone metabolism. The general characteristics of a cohort of patients after renal transplantation and changes in bone mineral profile before and after renal transplantation are described.

Materials and methods

The tracking records of the kidney transplant program were reviewed, the overall characteristics, intensity and frequency of alterations in bone mineralization, before and after transplantation, were described. All contrasts assumed a 95% confidence.

Results

215 patient records were found, 62.3% were men, the mean age was 42.93 years; finding significant differences in the distribution by gender, age and some components of bone mineral profile, and contrast for paired samples for Uric Acid vs second first sample Calcium first vs second and third sample. Most patients were in sufficient level of 25-DVD3 in the first sample. Significant decrease between the initial and final values of PTH in the male gender was found. The remaining differences were not significant.

Conclusions

Results suggest improvement of hyperparathyroidism in a significant percentage of the sample. It is required additional prospective studies, relating cardiovascular risk and consistent association with fractures due to demonstrated metabolic alterations.

[Escribir texto]

International policy development is suggested for regulate the monitoring bone metabolism in these patients.

Key words: Hyperparathyroidism, Calcium metabolism disorder, Vitamin D, Phosphorus, Kidney transplantation.

[Escribir texto]

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica desarrollan en el curso de su enfermedad, alteraciones en el metabolismo mineral óseo, con una rápida disminución en la densidad mineral ósea en los primeros 6 a 12 meses de origen multifactorial; se combinan alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina

D; que pueden persistir aun después del trasplante renal exitoso^{1–6}. La pérdida de densidad ósea continúa en el tiempo, aunque a menor velocidad por muchos años, impactando de manera importante por el riesgo asociado de fracturas y su importante influencia en la calidad de vida y mortalidad ^{2,7}

La magnitud de la enfermedad ósea posterior al trasplante ha sido relacionada con diversos factores como: la severidad del compromiso previo en la función renal, el uso de terapia inmunosupresora, el estado postmenopáusico, la presencia de diabetes, el tabaquismo, la inactividad física, el uso previo de glucocorticoides en el curso de la enfermedad renal y el tiempo de enfermedad renal previa por su influencia en el pico de masa ósea^{8–10}.

1. Marco teórico

Las alteraciones en el metabolismo del calcio, fosforo, PTH y vitamina D están relacionadas con complicaciones macro y microvasculares.

1.1 Hormona paratiroidea (PTH) en trasplante renal

La hormona paratiroidea (PTH) es el principal regulador del balance del calcio en condiciones fisiológicas y patológicas asociadas con enfermedad cardiovascular y juega un papel mayor en la fisiopatología de la remodelación ósea. La presencia de receptores para PTH en el sistema cardiovascular incluyendo vasculatura (células musculares lisas y células endoteliales) y

[Escribir texto]

cardiomiocitos sugiere que la secreción de paratohormona puede jugar un papel importante en la enfermedad cardiovascular más allá de sus acciones en el metabolismo óseo.

En pacientes con hiperparatiroidismo primario se ha documentado un aumento en la mortalidad cardiovascular y desarrollan un amplio espectro de eventos cardiovasculares adversos tales como disfunción coronaria microvascular, calcificación subclínica de la válvula aortica, incremento en la rigidez aortica, disfunción endotelial e hipertensión arterial; en hiperparatiroidismo secundario como lo que ocurre en pacientes con enfermedad renal crónica causa anomalías en el metabolismo óseo y calcificación extra esquelética como calcificación valvular y aumento en la mortalidad vascular. Estudios observacionales recientes muestran que niveles elevados de PTH son un marcador importante de riesgo cardiovascular con un valor predictivo importante para enfermedad cardiovascular y mortalidad en individuos aun sin presencia de hiperparatiroidismo. Adicionalmente el déficit de vitamina D sobre regula el sistema renina angiotensina aldosterona resultando en el aumento en el riesgo cardiovascular, a pesar que no ha podido ser establecida una relación causal hay una literatura creciente que muestra diferencia en la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y enfermedad coronaria, para esta última en modelos invariables después de ajustarse para factores de riesgo convencionales.

1.2 Interacción PTH, vitamina D y metabolismo del calcio

A la fecha se desconoce la frecuencia, intensidad e impacto real del trasplante renal en relación a las alteraciones en los niveles de calcio sérico, fósforo, PTH y vitamina D, en la población latinoamericana; la información que se tiene a la fecha, se basa en los reportes de series de poblaciones anglosajonas, mostrando datos variables con persistencia de hiperparatiroidismo entre el 24 y 70% de la población trasplantada renal; generando hipercalcemia, que se trata habitualmente con

[Escribir texto]

paratiroidectomía^{2,7,11}; otras condiciones persistentes reportadas incluyen: el déficit de vitamina D reportado entre el 40 y 60%, y otros trastornos del equilibrio, calcio-fósforo con hiperfosfatemia persistente en 20-30% de los pacientes^{4,5}.

El seguimiento de las variables fisiológicas y parámetros químicos sanguíneos de los pacientes post trasplante renal, constituye una forma objetiva para definir la efectividad en el tratamiento de este grupo poblacional³

Existe poca evidencia (expertos) acerca de la persistencia del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes post trasplante renal

[Escribir texto]

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

- Definir la magnitud de cambio en los niveles de calcio sérico, fosforo, paratohormona y vitamina D, en los pacientes llevados a trasplante renal de la FCS.

2.1 Objetivos específicos

- Identificar las características sociodemográficas de la población
- Determinar la intensidad y frecuencia de las alteraciones en los niveles de calcio sérico, fosforo, paratohormona y vitamina D, de la población estudiada

[Escribir texto]

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

El siguiente estudio corresponde a un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Comentado [J1]: Facultad de Medicina

3.2 Población

Se revisaron los registros de la base de datos de seguimiento pos trasplante renal, a una matriz de datos apilados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, se exportará la matriz al software estadístico SPSS (versión 22.0); Se describirán las características generales, la intensidad y frecuencia de las alteraciones en los niveles de calcio sérico, fosforo, paratohormona y vitamina D, de la población estudiada.

Los resultados se presentaran en tablas y gráficos de distribución de frecuencia, las variables cualitativas se presentaran con frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se presentaran con medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza del 95% (de la distribución normal, bajo el contraste de Kolmogorov Smirnov) y serán representadas en histogramas de frecuencia general y por subgrupos (edad, sexo y tasa de filtración glomerular).

3.3 Criterios de Inclusión

Se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica establecida llevados a trasplante renal en la Fundación Clínica Shaio, incluidos en la base de registros de seguimiento pos trasplante, Microsoft Excel, software estadístico SPSS versión 22.0.

3.4 Análisis estadístico

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos de distribución de frecuencia, las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se presentaron con medias e intervalos de confianza del

[Escribir texto]

95% (de la distribución normal, bajo el contraste de Kolmogorov Smirnov) o Medianas y rangos intercuartílicos (percentil 25 ; percentil 75).

Se exploraron diferencias en las características demográficas por U de Mann Withney para muestras independientes (por género), así como, diferencias en muestras relacionadas por Rangos de Wilcoxon para las diferencias entre los valores de la muestra inicial con la segunda y tercera muestra de seguimiento. Todos los contrastes estadísticos asumieron un nivel de confianza del 95%.

[Escribir texto]

4. Resultados

Se evaluaron 215 registros de pacientes del programa de trasplantes, el sexo femenino aportó 81 casos (37,7% del total); la edad media de los pacientes fue de 42,93 (+/-13,82 años) (Figura 4); el tiempo medio transcurrido desde el trasplante a la muestra inicial en el programa fue de 4,49 años (máximo 26 y mínimo 0 años); los paraclínicos iniciales mostraron niveles medios de PTH en 125,21 (Figura 5); de 1,25 DVD3 en 43,82; de calcio en 8,99; de albumina 4,38; de fosforo en 3,48 y ácido úrico 6,84; los niveles de 25-DVD3 y los de ácido úrico mostraron diferencias de significativas entre los valores medios por sexo .

Se exploraron las diferencias de medias para muestras emparejadas entre los resultados iniciales y los del primer seguimiento, así como entre los resultados iniciales y los del segundo seguimiento (respectivamente), se encontraron diferencias significativas entre los valores medios del primer y segundo seguimiento en los niveles medios de calcio (disminuyo 6,03 unidades entre el primero y segundo

[Escribir texto]

seguimiento, con disminución de la diferencia hacia el tercer seguimiento de 3,51) (

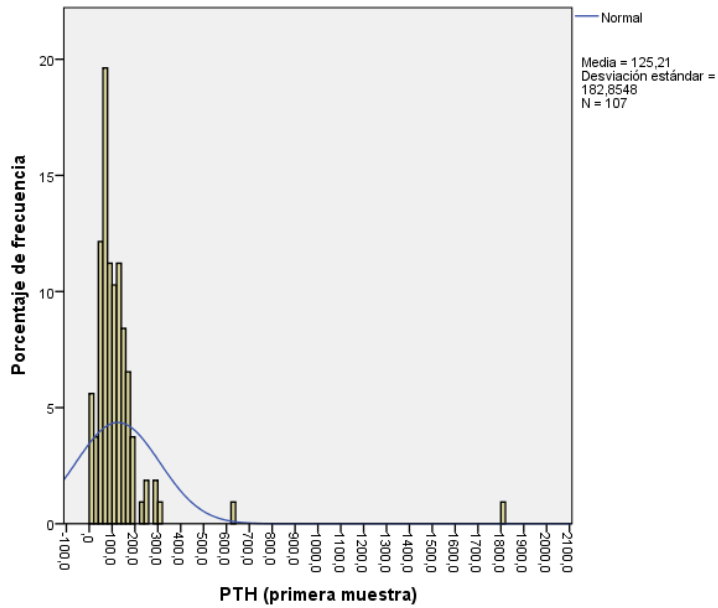


Figura 5. Histograma de frecuencia de los valores de PTH inicial

y, el resto de los parámetros evaluados no mostraron diferencias significativas entre los seguimientos.

Dadas las diferencias demográficas, se segmentó la población por género en un análisis exploratorio de las diferencias, encontrando diferencias negativas (disminución) significativas entre los valores iniciales y tercera muestra de PTH en el género masculino (p: 0,034)

[Escribir texto]

Por último, se exploró de forma independiente la diferencia por sexo entre los valores iniciales y finales (tercer seguimiento) de los niveles de 25-DVD3, encontrando diferencias significativas en el sexo masculino (disminución media de 4,28 unidades).

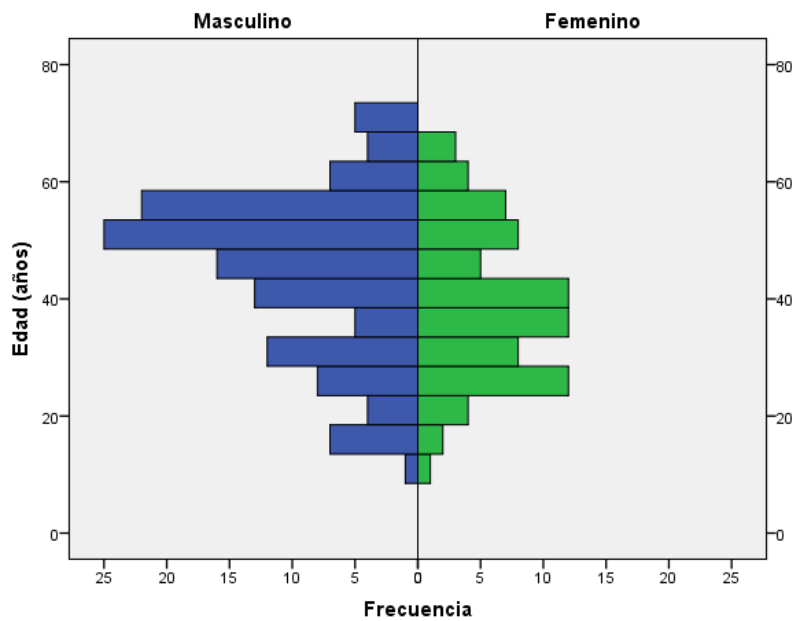


Figura 4. Pirámide poblacional

[Escribir texto]

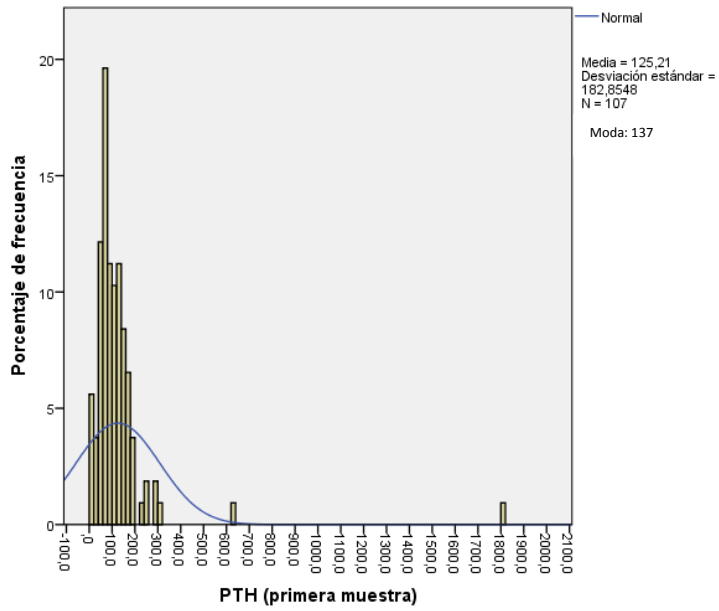


Figura 5. Histograma de frecuencia de los valores de PTH inicial

[Escribir texto]

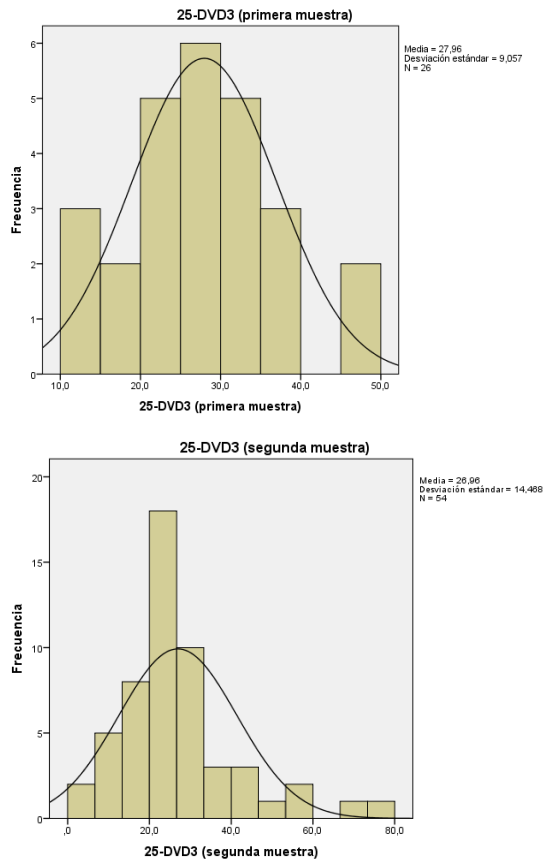


Figura 6. Distribución de valores de 25 DVD3 en primer (arriba) y segundo (abajo) seguimiento

[Escribir texto]

Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio

Variable	Mediana (p25 ; p75)	U de Mann Withney	P valor
Edad (años)	44 (32 ; 54)	3859,50	0,005
Años desde el trasplante a primera muestra	3,32 (1,48 ; 6,38)	2936,00	0,799
1,25-DVD3 (primera muestra)	43,82 (0,54 ; 95)*	385,50	0,594
1,25-DVD3 (segunda muestra)	35,83 (25 ; 45)*	0,00	0,143
1,25-DVD3 (tercera muestra)	44,14 (8 ; 137)*	7,00	0,007
25-DVD3 (primera muestra)	24,3 (4 ; 46,79)*	56,00	0,000
25-DVD3 (segunda muestra)	25,45 (19,44 ; 34,21)	579,00	0,083
25-DVD3 (tercera muestra)	30,45 (9,77 ; 80)*	29,00	0,390
Ácido Úrico (segunda muestra)	6,6 (3,6 ; 11,4)*	152,50	0,275
Ácido Úrico(primera muestra)	6,84 (3,5 ; 11)*	687,50	0,017
Albúmina (primera muestra)	4,4 (4,1 ; 4,6)	1616,50	0,634
Albúmina (segunda muestra)	4,4 (4,2 ; 4,6)	724,50	0,687
Albúmina (tercera muestra)	4,36 (3,2 ; 4,9)*	18,50	0,436
Calcio (primera muestra)	9,4 (8,8 ; 9,8)	426,00	0,627
Calcio (segunda muestra)	1,32 (1,22 ; 9,7)	324,50	0,012
Calcio (tercera muestra)	2,47 (1,28 ; 9,65)	149,00	0,483
Fósforo (primera muestra)	3,48 (2,4 ; 4,6)*	1357,00	0,608
Fósforo (segunda muestra)	3,51 (2,4 ; 5,2)*	110,00	0,432
Fósforo (tercera muestra)	3,44 (1,45 ; 5,5)*	340,00	0,522
PTH (primera muestra)	95,6 (61,9 ; 144)	1320,00	0,722
PTH (segunda muestra)	79 (55,6 ; 122,25)	316,00	0,444
PTH (tercera muestra)	50,96 (0,79 ; 109)*	8,00	0,394

N = 215 pacientes; * dato paramétrico, p valor no significativo a la prueba de Kolmogorov Smirnov [media (IC 95%)]
 P25 = percentil 25
 P75 = percentil 75
 PTH = Paratohormona
 DVD = Di-hidroxi Vitamina D

Tabla 2. Distribución de 25-DVD3 (primera muestra) por nivel

Variabes	Recuento (%)	
Niveles de 25-DVD3 (primera muestra)	Suficiente (>30)	55 (53,9)
	Insuficiencia (30-15)	33 (32,4)
	Déficit (<15)	14 (13,7)

[Escribir texto]

Tabla 3. Diferencias para muestras emparejadas entre los resultados iniciales y seguimiento

Estadística de contraste	Rango Promedio (positivos-negativos)	P valor a un cola
1,25-DVD3 (segunda muestra) - 1,25-DVD3 (primera muestra)	φ	0,104
1,25-DVD3 (tercera muestra) - 1,25-DVD3 (primera muestra)	1	0,358
25-DVD3 (segunda muestra) - 25-DVD3 (primera muestra)	φ	0,455
25-DVD3 (tercera muestra) - 25-DVD3 (primera muestra)	0	0,112
Ácido Úrico (segunda muestra) - Ácido Úrico(primera muestra)	1	0,010*
Albumina (segunda muestra) - Albumina (primera muestra)	φ	0,474
Albumina (tercera muestra) - Albumina (primera muestra)	1,7	0,264
Calcio (segunda muestra) - Calcio (primera muestra)	φ	0,000*
Calcio (tercera muestra) - Calcio (primera muestra)	-3	0,050*
Fosforo (segunda muestra) - Fosforo (primera muestra)	φ	0,171
Fosforo (tercera muestra) - Fosforo (primera muestra)	3,32	0,488
PTH (segunda muestra) - PTH (primera muestra)	φ	0,319
PTH (tercera muestra) - PTH (primera muestra)	0,71	0,166

* P valor significativo para la diferencia de distribución en muestras relacionadas

φ: Rango no estimado en empates

Tabla 4. Diferencia para muestras emparejadas estratificadas por género

Estadístico de contraste	Masculino		Femenino	
	Rango Promedio (positivos- negativos)	p. Valor*	Rango Promedio (positivos- negativos)	p. Valor*
PTH (tercera muestra) - PTH (primera muestra)	-2,5	0,034	1,000	0,377
1,25-DVD3 (tercera muestra) - 1,25-DVD3 (primera muestra)	1	0,327	1,000	0,327
25-DVD3 (tercera muestra) - 25-DVD3 (primera muestra)	0	0,296	1,500	0,090
Calcio (tercera muestra) - Calcio (primera muestra)	-2	0,072	-0,800	0,200
Albúmina (tercera muestra) - Albúmina (primera muestra)	0	0,231	0,580	0,433
Fósforo (tercera muestra) - Fósforo (primera muestra)	1,3	0,481	2,020	0,493

*p valor para un nivel de significancia unilateral

[Escribir texto]

6. Discusión

Las alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo, PTH y vitamina D están relacionadas con complicaciones macro y microvasculares. La PTH es el principal regulador del balance del calcio en condiciones fisiológicas y patológicas asociadas con enfermedad cardiovascular y juega un papel mayor en la fisiopatología de la remodelación ósea^{2,3,12}. La presencia de receptores para PTH en el sistema cardiovascular incluyendo vasculatura (células musculares lisas y células endoteliales) y cardiomiocitos, sugiere que la secreción de PTH puede jugar un papel importante en la enfermedad cardiovascular más allá de sus acciones en el metabolismo óseo¹³. En pacientes con hiperparatiroidismo primario se ha documentado un aumento en la mortalidad cardiovascular y el desarrollo de un amplio espectro de eventos adversos tales como disfunción coronaria microvascular, calcificación subclínica de la válvula aórtica¹⁴, incremento en la rigidez aórtica, disfunción endotelial e hipertensión arterial^{15,16}, en el hiperparatiroidismo secundario como lo que ocurre en pacientes con enfermedad renal crónica se han observado anormalidades del metabolismo óseo y calcificación extra esquelética como calcificación valvular y aumento en la mortalidad vascular¹⁴. Estudios observacionales recientes muestran que niveles elevados de PTH son un marcador importante de riesgo cardiovascular con un valor predictivo importante para enfermedad cardiovascular y mortalidad en individuos aún sin presencia de hiperparatiroidismo. Adicionalmente el déficit de vitamina D sobre regula el sistema renina angiotensina aldosterona resultando en el aumento del riesgo cardiovascular, a pesar que no está establecida una relación causal, hay una literatura creciente que muestra diferencia en la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y enfermedad coronaria, para esta última en modelos invariables después de ajustarse para factores de riesgo convencionales.

Las modificaciones en el metabolismo posterior a trasplante renal, han sido eventos subestimados en los protocolos de seguimiento de los grupos médico-quirúrgicos, éstas tienen un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con el riesgo de fractura patológica y riesgo cardiovascular; los protocolos de manejo publicados a la fecha desconociendo el comportamiento

[Escribir texto]

de nuestra población local multiétnica con respuesta de adaptación hormonal aún por aclarar^{1,3,14}. |

En este estudio, el 46,1 % de los pacientes presentó trastornos en los niveles de 25 OH vitamina D3 (insuficiencia y déficit), con un empeoramiento en los niveles de 25 OH vitamina D3 en los estudios de seguimiento. El mismo comportamiento ocurrió para los niveles de ácido úrico encontrando media en hombres de 7,1 mg/dl y mujeres en 6.4 mg/dl lo que demostró que existe una diferencia significativa realizando la salvedad que no se diferenció a los pacientes según la terapia inmunosupresora recibida.

El presente estudio mostró limitaciones con respecto al comportamiento temprano de los niveles de PTH, 1-25 y 25 hidroxí vitamina D, ya que el tiempo medio de inicio del seguimiento fue de 4,49 años de tal forma que se desconoce cómo fue el comportamiento bioquímico de estos pacientes en los años iniciales posterior a trasplante. Los datos fueron consistentes con los descritos en la literatura internacional mostrando una media de PTH elevada 3 veces por encima del rango de referencia en 125,2 pg/ml sin diferencias significativas al seguimiento posttrasplante, con niveles de 1,25 VD3, de calcio, albúmina y fósforo dentro de niveles de normalidad. No se encontró modificación en los niveles de PTH en el seguimiento.

En nuestra población solo un pequeño grupo de pacientes requirió manejo quirúrgico por niveles elevados de PTH en estas proporciones lo cual difiere de los datos encontrados en la literatura internacional.

Aunque históricamente se ha considerado la elevación de PTH en valores por encima de 10 veces superior al rango de referencia como un valor a considerar manejo quirúrgico con paratiroidectomía, olvidamos que valores inferiores condicionan el aumento significativo en el riesgo cardiovascular y la aparición de comorbilidades que modifican el pronóstico del paciente e incrementan los costos de la atención médica; es por eso que la intención final del estudio es generar un llamado de atención en el seguimiento e intervención temprana en las alteraciones en el metabolismo de PTH y de los niveles de vitamina D en esta población específica.

[Escribir texto]

7. Conclusiones

El presente estudio demostró disminución significativa de los valores iniciales de calcio sérico, así como de los valores iniciales de PTH en el género masculino, que sugieren mejoría del hiperparatiroidismo. Se requiere de estudios adicionales de tipo prospectivo, que relacionen el riesgo cardiovascular y la asociación a fracturas consecuente con las alteraciones metabólicas demostradas. Se sugiere el desarrollo de políticas internacionales que reglamenten el seguimiento de alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes.

[Escribir texto]

Bibliografía

1. Nishioka S, Sofue T, Inui M, et al. Mineral and bone disorder is temporary in patients treated with early rapid corticosteroid reduction after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014;46(2):514-520. doi:10.1016/j.transproceed.2013.11.153.
2. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(10):2653-2663. doi:10.1111/ajt.12425.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;2(113):S1-S130. doi:10.1038/ki.2009.188.
4. Kwon YE, Kim H, Oh HJ, et al. Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Urinary Tract Infections After Renal Transplants. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(9):e594. doi:10.1097/MD.0000000000000594.
5. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009;87(7):1040-1044. doi:10.1097/TP.0b013e31819cd122.
6. Evenepoel P, Meijers BKI, de Jonge H, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1829-1836. doi:10.2215/CJN.01310308.
7. Lou I, Foley D, Odorico SK, et al. How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism? *Ann Surg.* 2015;262(4):653-659. doi:10.1097/SLA.0000000000001431.

[Escribir texto]

8. Khalili N, Rostami Z, Kalantar E, Einollahi B. Hyperglycemia after renal transplantation: Frequency and risk factors. *Nephrourol Mon.* 2013;5(2):753-757. doi:10.5812/numonthly.10773.
9. Central H, Privado H, Cannata JB. Trastornos del metabolismo óseo y mineral en el trasplante renal. 2015;14(33080):1-9.
10. Einollahi B, Taheri S. Renal transplantation practice in Iran and the middle east: report from Iran and a review of the literature. *Ann Transpl.* 2008;13(1):5-14.
11. Hesketh CC, Knoll GA, Molnar AO, Tsampalieros A, Zimmerman DL. Vitamin D and kidney transplant outcomes: a protocol for a systematic review and metaanalysis. *Syst Rev.* 2014;3(1):64. doi:10.1186/2046-4053-3-64.
12. National Kidney Foundation. Parathyroid Hormone and SecondaryHyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease.; 2012. https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-4899_GB_SHPT-PTH_v8.pdf.
13. Ostovan MA, Fazalzadeh A, Mehdizadeh AR, Razmkon A, Malek-Hosseini S-A. How to decrease cardiovascular mortality in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(9):2887-2892. doi:10.1016/j.transproceed.2006.08.091.
14. Cianciolo G, Capelli I, Angelini ML, et al. Importance of vascular calcification in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol.* 2014;39(5):418-426. doi:10.1159/000362492.
15. Kurowski A. Comparative Analysis of Hypertension and its Causes among Renal Replacement Therapy Patients. *Ann Transplant.* 2014;19:556-568. doi:10.12659/AOT.891248.
16. Vipattawat K, Kitiyakara C, Phakdeekitcharoen B, et al. Vascular calcification in long-term kidney transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2014;19(4):251-256. doi:10.1111/nep.12210.