

Manejo de la hipercalcemia tras el trasplante renal

José V. Torregrosa, Xoana Barros

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona

Nefrología 2013;33(6):751-7

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.11888

RESUMEN

La hipercalcemia postrasplante debida a la persistencia del hiperparatiroidismo (HPT) secundario tiene una prevalencia elevada en los primeros 3 meses postrasplante, que va disminuyendo a lo largo del primer año, aunque en torno al 5-10 % de los trasplantados renales persiste en el tiempo. La mayor resorción ósea y la mayor reabsorción tubular de calcio debido a la acción de la hormona paratiroidea (PTH) parecen ser los mecanismos principalmente implicados en la hipercalcemia. La PTH en el momento del trasplante renal (TR) es el factor que determina el desarrollo de hipercalcemia pos-TR, aunque a veces se encuentre enmascarada en los pacientes bien controlados con tratamiento médico. Cada vez más los pacientes en diálisis reciben cinacalcet como tratamiento del HPT secundario. La retirada del calcimimético en el momento del trasplante renal da lugar a una mayor prevalencia de hipercalcemia e hiperparatiroidismo en estos pacientes. En los pacientes con PTH bien controlada con cinacalcet antes del trasplante, existe una relación directa entre la dosis y el desarrollo posterior de hipercalcemia, probablemente porque indica la presencia de un HPT secundario más severo. La hipercalcemia puede tener efectos deletéreos sobre el injerto renal dando lugar a calcificación tubulointersticial. La hipercalcemia persistente es un marcador de aumento del riesgo de empeoramiento de la patología ósea de estos pacientes. Hoy en día, la primera opción de tratamiento la constituye el cinacalcet, y ante la ausencia de respuesta se valorará la realización de una paratiroidectomía. En esta revisión proponemos un algoritmo de manejo de la hipercalcemia pos-TR.

Palabras clave: Hipercalcemia. Trasplante renal. Hiperparatiroidismo secundario. Hiperparatiroidismo terciario. Calcimiméticos. Cinacalcet. Paratiroidectomía.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con trasplante renal (TR) funcionante, con una prevalencia

Management of hypercalcemia after renal transplantation

ABSTRACT

Post-transplant hypercalcemia due to persistent secondary hyperparathyroidism (HPT) has a high prevalence in the first 3 months after surgery and decreases during the first year, but it persists over time in around 5-10% of renal transplant patients. The increased bone resorption and tubular reabsorption of calcium due to the action of the parathyroid hormone (PTH) appear to be the main mechanisms involved in hypercalcemia. At the time of the renal transplantation (RT), PTH is the factor that determines the development of post-RT hypercalcemia, although it is sometimes masked in patients who are well controlled with medical treatment. The number of dialysis patients receiving treatment with cinacalcet for secondary HPT is increasing. The withdrawal of the calcimimetic at the time of renal transplantation results in a higher prevalence of hypercalcaemia and hyperparathyroidism in these patients. In patients with PTH well controlled with cinacalcet before transplantation, there is a direct relationship between the dose and the subsequent development of hypercalcemia, probably because it indicates the presence of a more severe secondary HPT. Hypercalcemia may have deleterious effects on the renal graft, resulting in tubulointerstitial calcification. Persistent hypercalcemia is a marker of an increased risk of bone disease deterioration in these patients. Nowadays, the first treatment option is cinacalcet and if there is no response, we consider performing a parathyroidectomy. In this review, we propose an algorithm for management of post-RT hypercalcemia.

Keywords: Hypercalcemia. Renal transplantation. Secondary hyperparathyroidism. Tertiary hyperparathyroidism. Calcimimetics. Cinacalcet. Parathyroidectomy.

que oscila entre el 5 y el 66 % según las series¹⁻⁴, si bien la hipercalcemia severa (calcio total > 12 mg/dl) es bastante excepcional.

Estas diferencias de prevalencia se deben a varios factores, como el hecho de considerar distintos valores de corte como diagnósticos de hipercalcemia o el que se considere el valor

Correspondencia: José V. Torregrosa
Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.
Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
vtorre@clinic.ub.es

revisiones cortas

sérico de calcio iónico o de calcio total, corregido o no por albúmina.

Otro factor a tener en cuenta es el período de tiempo considerado, ya que la prevalencia de la hipercalcemia va disminuyendo a medida que pasa el tiempo desde el TR. Por lo general, la prevalencia de la hipercalcemia se ha descrito como mucho más elevada durante los tres primeros meses después del TR, descendiendo de forma progresiva hasta el primer año para más adelante permanecer prácticamente estable en torno al 5-10 %²⁻⁵.

Hasta la aparición, en el año 2003, de las guías de manejo de las alteraciones del metabolismo mineral óseo en los pacientes con enfermedad renal crónica⁶, las series de pacientes recogidas mostraban una mayor incidencia y prevalencia de hipercalcemia pos-TR. De hecho, ya en el año 1973 se describió una prevalencia de hipercalcemia al año del TR superior al 30 %, que persistía prácticamente sin cambios a los 2 y 5 años del trasplante⁵.

Tras la aparición de las guías⁶ y su aplicación en la clínica, parece producirse un punto de inflexión en la prevalencia de hipercalcemia postrasplante. Así se pudo constatar al comparar pacientes estudiados entre 2004 y 2006 con un grupo control histórico de pacientes estudiados entre 1989 y 2002^{1,2}, en los que se observó una prevalencia de hipercalcemia del 41 % en el grupo histórico, mientras que en el grupo más actual se reducía al 14 %.

No obstante, la mayor parte de los estudios que han investigado el metabolismo de calcio después del TR se han realizado previamente a la introducción del cinacalcet en el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario de los pacientes en diálisis.

El cinacalcet fue aprobado por la United States Food and Drug Administration en 2004 y por la Agencia Europea del Medicamento en 2005 para el tratamiento del HPT secundario de los pacientes en diálisis, y posteriormente para el tratamiento del carcinoma de paratiroides y el HPT primario. La eficacia del cinacalcet en el control de la hormona paratiroidea (PTH) de los pacientes en diálisis ha sido ampliamente demostrada⁷⁻¹⁰.

El mejor control del HPT secundario en los pacientes en diálisis a partir de la introducción del cinacalcet probablemente condiciona un cambio en el escenario de las alteraciones del metabolismo mineral óseo después del TR, aunque esta situación todavía ha sido poco estudiada.

CAUSAS DE LA HIPERCALCEMIA

Los estudios de la era previa a la introducción del cinacalcet mostraban que los valores séricos elevados de PTH eran el predictor más importante de hipercalcemia postrasplante¹.

La introducción del cinacalcet ha conllevado un mejor control del HPT secundario, con lo que ha disminuido considerablemente el porcentaje de pacientes que llegan al TR con valores séricos elevados de PTH. Sin embargo, la retirada del cinacalcet desde el momento del TR condiciona la presencia de niveles elevados de PTH en el postrasplante inmediato, y consecuentemente hipercalcemia en un elevado número de pacientes¹¹.

Un reciente estudio, aunque con un número reducido de pacientes, ha constatado también este hecho, y los pacientes en tratamiento con cinacalcet antes del trasplante a los que se suspendió el tratamiento el día de la cirugía presentaban, al tercer mes postrasplante, una incidencia de hipercalcemia (Ca corregido > 10,3 mg/dl) superior frente a los pacientes que no habían recibido cinacalcet (42,9 % vs. 11,4 %)¹².

En nuestra experiencia, al comparar pacientes que recibían cinacalcet en el momento del TR frente los que no lo recibían, encontramos una proporción de hipercalcemia (Ca corregido > 10,3 mg/dl) de 26,3 % al mes 3 postrasplante frente a 0 % de hipercalcemia en el grupo control ($p = 0,01$), a pesar de presentar ambos grupos valores de PTH y calcemia similares en el momento del trasplante¹³.

Los estudios posteriores a la introducción del cinacalcet muestran que la PTH pretrasplante influye en los valores de Ca postrasplante solo en los pacientes que no estaban en tratamiento con cinacalcet, mientras que, en aquellos pacientes que recibían cinacalcet previamente al TR, era la dosis de cinacalcet la que predecía el desarrollo posterior de HPT e hipercalcemia al actuar como un probable indicador de la severidad del HPT secundario de estos pacientes^{11,12}.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos sugeridos como responsables de la hipercalcemia postrasplante son:

- **Una mayor reabsorción tubular de calcio**, debida a la acción de la PTH. Los resultados de diferentes estudios son dispares; mientras algunos muestran una disminución de la fracción de excreción de calcio¹, otros refieren mayor excreción urinaria de calcio³. Parece que el efecto de la PTH aumentando la reabsorción tubular de calcio sería más manifiesto a largo plazo y menos manifiesto en el postrasplante inmediato^{1,3}.
- **Una mayor absorción intestinal de calcio**, debida a un aumento de los valores séricos de calcitriol provocados por el aumento de su síntesis debido al estímulo de la PTH. Los valores séricos de calcitriol se recuperan de manera paulatina en la mayor parte de los pacientes tras el TR y nosotros hemos observado que ello está en relación con la rápida y progresiva disminución de los valores séricos de FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23)¹³. Sin embargo, no ha habido ningún estudio que haya mostrado diferencias en los valores de calcitriol entre los pacientes con hipercalcemia y normocalcemia^{1,2}.

- **Una mayor resorción ósea de calcio**, mediada por la PTH. Este parece ser el mecanismo implicado sobre todo en el TR reciente. En los pacientes con hipercalcemia se observan valores séricos de fosfatasa alcalina significativamente más elevados que en los pacientes con normocalcemia, lo que sugiere un aumento del *turnover* óseo¹.

CONSECUENCIAS DE LA HIPERCALCEMIA

- **Efecto sobre el injerto renal.** La hipercalcemia, a través de un mecanismo de vasoconstricción, puede deteriorar el funcionalismo del injerto renal, tanto de manera aguda⁵ como crónica^{3,14}. También puede provocar calcificaciones tubulointersticiales que podrían influir negativamente en la supervivencia del injerto a largo plazo¹⁵.
- **Otros efectos.** Se han descrito casos de pancreatitis en trasplantados renales con hipercalcemia por HPT¹⁶, y también se ha demostrado que incrementa el riesgo de calcificaciones en tejidos blandos y del desarrollo de calcificación vascular¹⁷.

Por otro lado, la hipercalcemia es fundamentalmente consecuencia del aumento del remodelado óseo con aumento de la resorción de calcio, por lo que la persistencia de hipercalcemia nos estará indicando que existe un incremento del riesgo de empeoramiento de la patología ósea de estos pacientes^{16,18}.

MANEJO DE LA HIPERCALCEMIA POSTRASPLANTE

Para manejar la hipercalcemia debida a la persistencia del HPT después del TR, las alternativas son:

- Conducta expectante.** La actitud inicial, en caso de hipercalcemia moderada, puede ser el monitorizar los valores séricos de calcio y PTH a la espera de que estos se vayan normalizando con el paso del tiempo. No obstante, ante hipercalcemia importante (> 11 mg/dl) y/o persistente en el tiempo (> 1 año), o sintomática, deberíamos adoptar una actitud más proactiva. En nuestra opinión, al igual que otros grupos¹⁹, creemos que, de no existir sintomatología o hipercalcemia importante, parece prudente esperar al menos un año con vistas a una resolución espontánea, si bien algunos autores abogan por esperar solamente entre 3-6 meses después del TR para decidir la paratiroidectomía²⁰.
- Paratiroidectomía.** Clásicamente ha sido la única alternativa para controlar la hipercalcemia en estos pacientes y sigue siendo la opción que mejor corrige la hipercalcemia si la comparamos con el tratamiento con calcimiméticos²¹. Pero, por el contrario, muestra un mayor riesgo de hipocalcemia aguda y sostenida en el tiempo²², así

como una elevada tasa de persistencia o recurrencia del HPT, dependiendo de la técnica empleada.

La paratiroidectomía no está exenta de riesgos:

- **Síndrome del hueso hambriento**, que conlleva una severa hipocalcemia después de la cirugía, con sintomatología que va desde parestesias a tetania franca, que a veces es difícil de controlar, requiriendo altas dosis de suplementos de calcio y vitamina D.
- **Complicaciones quirúrgicas locales:** infecciones de la herida quirúrgica, parálisis del nervio recurrente (descrito en el 1 % de las intervenciones y con recuperación progresiva posterior).
- **Deterioro de función renal.** Algunos estudios han observado un empeoramiento de la función renal tras la paratiroidectomía^{21,23-26}, mientras que otros no lo han objetivado^{19,22}. El deterioro de función renal es independiente del tipo de paratiroidectomía y parece que los pacientes en los que se deteriora la función renal ya presentaban deterioro previamente a la paratiroidectomía²⁷.

Las opciones quirúrgicas son:

- **Paratiroidectomía total con autotrasplante en antebrazo.** La paratiroidectomía total con autotrasplante en el antebrazo conlleva una corrección más rápida de la calcemia; sin embargo, da lugar a un mayor riesgo de hipocalcemia. En pacientes con TR funcionante, el índice de recidiva parece similar entre esta técnica y la paratiroidectomía subtotal²⁸. En caso de recidiva/persistencia, a veces es difícil discernir si ello es debido a una hiperplasia del autotrasplante o del posible tejido residual en el área cervical. En este caso, la gammagrafía MIBI nos puede ser de ayuda²⁹. La glándula autotrasplantada en antebrazo en caso de recidiva parece ser más accesible³⁰, aunque también, en caso de hiperplasia importante (también denominada paratiromatosis), esta se suele diseminar por al área de implante y ser muy difícil de resear.
- **Paratiroidectomía subtotal.** Consiste en la exéresis de todas las paratiroides, excepto un resto de glándula bien vascularizado del tamaño de una glándula normal. El resto de la glándula que se deja debería tener un aspecto macroscópico normal o el de una hiperplasia difusa simple. Muchos autores abogan por ella al considerarla la técnica menos agresiva²⁸.
- **Paratiroidectomía total sin autotrasplante.** Es una alternativa eficaz en términos de mejoría del dolor óseo y, probablemente, es con la que se observa menor número de recurrencia/recidivas del HPT³¹⁻³⁴.

En contraposición, la mayoría de estos pacientes suelen requerir suplementación con calcio y vitamina D de forma indefinida para evitar hipocalcemia y osteomalacia, respectivamente.

- **Paratiroidectomía selectiva.** Consiste en realizar la paratiroidectomía de solo una o dos glándulas paratiroides. Si con la exploración ecográfica cervical y/o gammagrafía MIBI se demuestra que existen una o dos glándulas adenomatosas, algunos autores abogan por extirpar solo esas glándulas patológicas (aumentadas de tamaño y/o hipercaptantes).

Con esta técnica, el porcentaje de hipocalcemia aguda es menor que con las anteriores técnicas y el porcentaje de hipocalcemia persistente es casi nulo^{16,35}.

Por el contrario, parece aumentar el riesgo de persistencia/recurrencia del HPT^{28,36}, aunque también hay series que muestran una buena evolución y baja incidencia de recidiva^{16,35,37}.

- c) **Calcimiméticos.** Desde el año 2006, los calcimiméticos se han empleado como tratamiento alternativo de la hipercalcemia secundaria a la persistencia del HPT secundario (también denominado HPT terciario) en pacientes con TR funcional³⁸⁻⁴⁶.

En todos los estudios publicados se confirma el adecuado control de la calcemia con mejoría de valores séricos de PTH y de la fosfatemia.

En la mayoría de ellos, no se han descrito efectos sobre la función renal, aunque en algún caso excepcional se ha descrito deterioro leve de la función renal a los tres meses⁴⁴ o tras un año de tratamiento con cinacalcet⁴¹, si bien en este último trabajo se incluyeron pacientes con deterioro de función renal previo al inicio de cinacalcet que fue reversible en todos los casos tras el cese de la medicación⁴¹.

Aunque no queda claro a qué se debe este deterioro de función renal que se produce en algunas ocasiones, se ha sugerido que podría estar en relación con el descenso de los valores de PTH, al igual que ocurre tras la paratiroidectomía^{23,47}. Esto ya se había descrito en estudios experimentales previos que sugerían que la PTH juega un papel en la regulación de la perfusión renal y en la función de las células mesangiales^{48,49}.

Otra posibilidad que se ha sugerido es que el deterioro de la función renal estuviese relacionado con la posible hipercalcemia secundaria a la disminución de la PTH; sin embargo, en la mayoría de los estudios de pacientes en tratamiento con cinacalcet no se ha observado hipercalcemia relevante, y en ningún caso desarrollo de calcificación tubular renal⁵⁰.

Recientemente un estudio retrospectivo que comparaba el uso de calcimiméticos frente a la paratiroidectomía y frente a la observación médica sin intervención alguna en trasplantados renales con función renal estable e HPT terciario ha observado una mayor tasa de fracaso renal agudo y de deterioro del injerto renal en el grupo de pacientes que no recibían tratamiento para su HPT terciario²².

El cinacalcet es una opción terapéutica segura para el tratamiento de la hipercalcemia en los pacientes

receptores de TR; sin embargo, se observa recidiva del HPT tras la retirada de los calcimiméticos^{38,43}.

Actualmente no conocemos ningún marcador que nos pueda indicar el tiempo que se ha de mantener el tratamiento con calcimiméticos.

Considerando que se trata de un grupo de pacientes en muchas ocasiones polimedicados y que el hecho de mantener esta medicación de manera indefinida tiene un coste económico elevado, es necesario realizar estudios que nos permitan encontrar algún marcador que nos ayude a conocer en qué momento podríamos retirar el tratamiento con calcimiméticos sin riesgo de recidiva del HPT y consecuente desarrollo de hipercalcemia.

En cualquier caso, en nuestra opinión, se debería ensayar el tratamiento con calcimiméticos para el manejo de la hipercalcemia postrasplante renal antes de practicar una paratiroidectomía.

PROPUESTA DE MANEJO DE LA HIPERCALCEMIA POSTRASPLANTE

Con la revisión de la literatura y teniendo en cuenta la experiencia clínica acumulada, mostramos una propuesta de manejo de la hipercalcemia postrasplante renal, reflejada de manera esquemática en forma de algoritmo (figura 1).

Proponemos iniciar tratamiento con cinacalcet en todos los pacientes con Ca corregido > 11 mg/dl y en los que presenten Ca corregido entre 10,5-11 mg/dl durante más de 6 meses, en todos los casos con PTH > 120 pg/ml. La dosis de inicio será de 30 mg/día de cinacalcet, que se mantendrá durante 6 meses.

En caso de que el paciente responda a la dosis inicial de 30 mg/día (Ca corregido < 10,2 mg/dl a los 6 meses de tratamiento), proponemos mantener la misma dosis 6 meses más (total 1 año) y, si persiste buen control, suspender la medicación, con un nuevo control a los 6 meses, de manera que si la calcemia aumentase nuevamente por encima de 10,2 mg/dl reiniciaríamos el tratamiento con cinacalcet.

Si, por el contrario, con la dosis inicial de 30 mg/día la calcemia persiste elevada (Ca corregido > 10,2 mg/dl a los 6 meses), incrementaremos la dosis a 60 mg/dl. Si con el aumento de dosis consiguiésemos controlar la calcemia, se podría plantear disminuir nuevamente la dosis a 30 mg/día a los 6 meses y mantener esta pauta al menos otros 6 meses más. Si con ello se controla la calcemia, podemos plantearnos la retirada del fármaco.

En caso de que el paciente persista durante más de 12 meses con Ca corregido > 10,5 mg/dl a pesar de haber incrementado las dosis de cinacalcet, probablemente lo más conveniente sería plantear la realización de una paratiroidectomía.

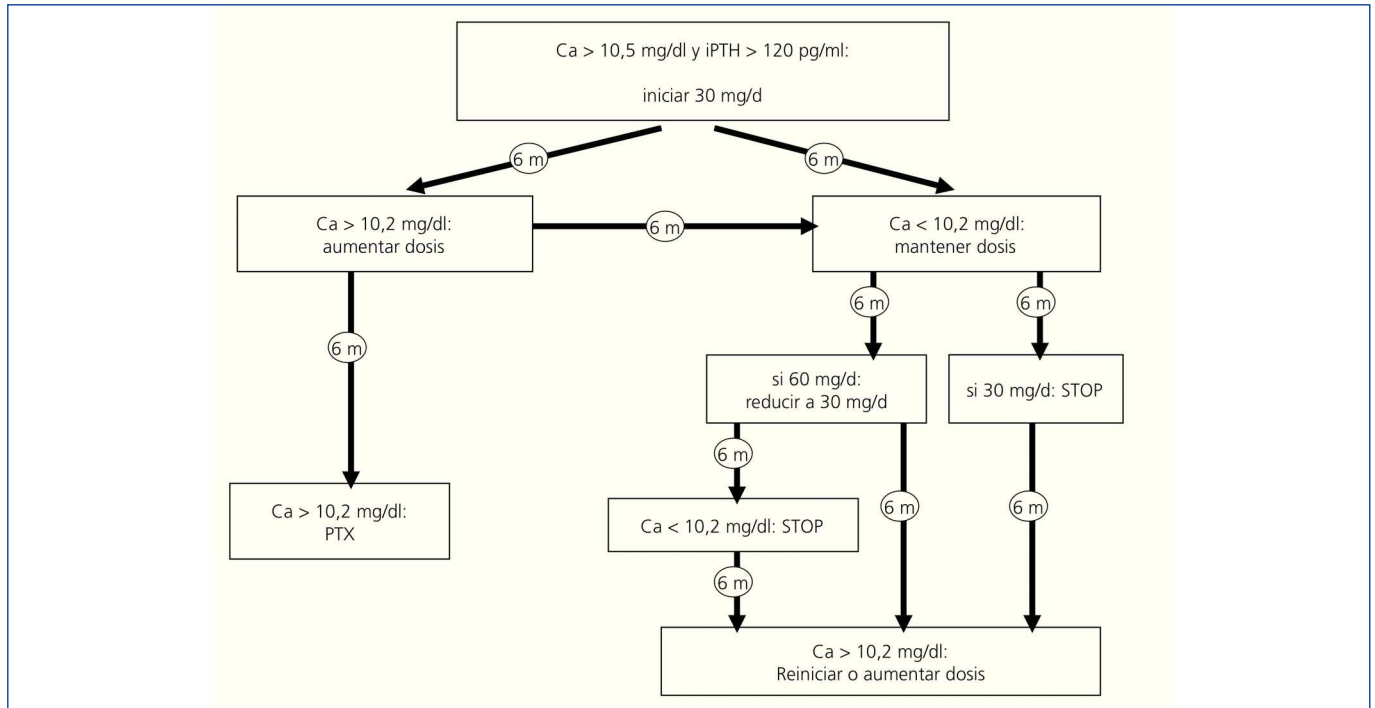


Figura 1. Manejo orientativo de la hipercalcemia postrasplante renal.

iPTH: hormona paratiroidea intacta; PTX: paratiroidectomía.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jorge H, Bammens B, Claes K, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:665-72.
2. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrengem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281-7.
3. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 1983;52:67-78.
4. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:436-42.
5. David DS, Sakal S, Brennan L, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, et al. Hypercalcemia after renal transplantation: Long-term follow-up data. *N Engl J Med* 1973;289:398-401.
6. 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.
7. Urena P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2852-9.
8. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
9. Lindberg JS. Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;95:S33-6.
10. Bover J, Perez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL, et al. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c109-21.
11. Torregrosa JV, Bergua C, Martínez de Osaba MJ, Oppenheimer F, Campistol JM. Evolution of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation in patients receiving cinacalcet on dialysis. *Transplant Proc* 2009;41:2396-8.
12. Evenepoel P, Sprangers B, Lerut E, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Mineral metabolism in renal transplant recipients discontinuing cinacalcet at the time of transplantation: a prospective observational study. *Clin Transplant* 2012;26:393-402.
13. Barros X, Torregrosa JV, Martínez de Osaba MJ, Casals G, Paschoalin R, Durán CE, et al. Earlier decrease of FGF-23 and less hypophosphatemia in preemptive kidney transplant recipients. *Transplantation* 2012;94:830-6.

14. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluo ullari C, Akçay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2006;38:480-2.
15. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: Causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5:1934-41.
16. Nichol PF, Starling JR, Mack E, Klovning JJ, Becker BN, Chen H. Long-term follow-up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. *Ann Surg* 2002;235:673-8.
17. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: A potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857-67.
18. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003;17:268-74.
19. Park JH, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chang HS, Chung WY, et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: a 31-year experience in a single institution. *Endocr J* 2011;58:827-33.
20. Triponez F, Clark OH, Vanrenthegem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008;248:18-30.
21. Lewin E, Olgaard K. Parathyroidectomy vs calcimimetics for treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1766-9.
22. Yang RL, Freeman K, Reinke CE, Fraker DL, Karakousis GC, Kelz RR, et al. Tertiary Hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: Characteristics of patients selected for different treatment strategies. *Transplantation* 2012;94:70-6.
23. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:584-91.
24. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: A single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1714-20.
25. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:191-6.
26. Ferreira GF, Montenegro FL, Machado DJ, Ianhez LE, Nahas WC, David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short- and long-term impact on renal function. *Clinics* 2011;66:431-5.
27. Garcia A, Mazuecos A, Garcia T, González P, Ceballos M, Rivero M. Effect of parathyroidectomy on renal graft function. *Transplant Proc* 2005;37:1459-61.
28. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg* 2001;233:65-9.
29. Fuster D, Torregrosa JV, Ortega M, Mas M, Martín F, Setoain FJ, et al. Diagnosis of recurrent secondary hyperparathyroidism using double-phase 99m-Tc-MIBI gammagraphy after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Nefrologia* 2002;22:377-80.
30. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 1991;15:745-50.
31. Rayes N, Seehofer D, Schindler R, Reinke P, Kahl A, Ulrich F, et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 2008;143:756-61.
32. Drakopoulos S, Koukoulaki M, Apostolou T, Pistolas D, Balaska K, Gavriil S, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation in dialysis patients and renal transplant recipients, long-term follow-up evaluation. *Am J Surg* 2009;198:178-83.
33. Coulston JE, Egan R, Willis E, Morgan JD. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010;97:1674-9.
34. Sadideen HM, Taylor JD, Goldsmith DJ. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2012;44:275-81.
35. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS. Tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes. *Surgery* 2009;146:1130-7.
36. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, Duh QY, Hazzan M, Noel C, et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 2006;140:990-7.
37. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery* 1998;124:677-83.
38. Serra AL, Savoca R, Huber AR, Hepp U, Delsignore A, Hersberger S, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:577-83.
39. Szwarc I, Argiles A, Garrique V, Delmas S, Chong G, Deleuze S, et al. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation* 2006;82:675-80.
40. Bergua C, Torregrosa J-V, Cofan F, Oppenheimer F. Cinacalcet for the treatment of hypercalcemia in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2007;39:2254-5.
41. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. Effect of cinacalcet cessation in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2362-5.
42. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, Kaplan B, Howard RJ, Bucci CM, et al. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:323-6.
43. Leca N, Laftavi M, Gundroo A, Kohli R, Min I, Karam J, et al. Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am J Transplant* 2006;6:2391-5.
44. El-Amm JM, Doshi MD, Singh A, Migdal S, Morawski K, Sternbauer D, et al. Preliminary experience with cinacalcet use in persistent secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:546-9.

45. Paschoalin RP, Torregrosa JV, Barros X, Durán CE, Campistol JM. Cinacalcet de novo in persistent hypercalcemia after kidney transplantation secondary to hyperparathyroidism: Long-term follow-up and effect of withdrawal. *Transplant Proc* 2012;44(8):2376-8.
46. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wüthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1315-9.
47. Schwarz A, Merkel S, Leitolf H, Haller H. The effect of cinacalcet on bone remodeling and renal function in transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation* 2011;91:560-5.
48. Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1996;118:1995-2000.
49. Jespersen B, Randlov A, Abrahamsen J, Fogh-Andersen N, Kanstrup IL. Effects of PTH(1-34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: The altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure. *Am J Hypertens* 1997;10:1356-67.
50. Courbebaisse M, Diet C, Timsit MO, Mamzer MF, Thervet E, Noel LH, et al. Effects of cinacalcet in renal transplant patients with hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2012;35(4):341-8.