



El rol de la

VITAMINA D y los ACTIVADORES DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D

en la salud cardiovascular y renal

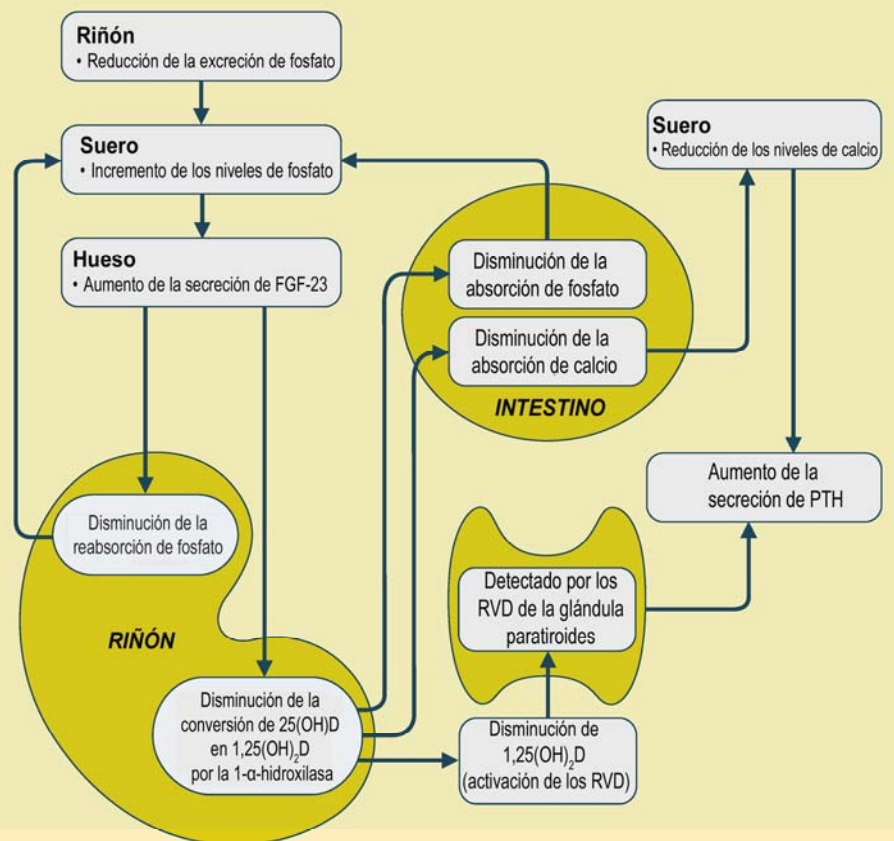
Contenido...

TMO-IRC

- Tratamiento de las alteraciones de la PTH (KDIGO)

La ciencia emergente de la activación de los RVD

- Supervivencia
- Calcificación vascular/valvular
- Albuminuria/proteinuria
- Función cardíaca



IRC

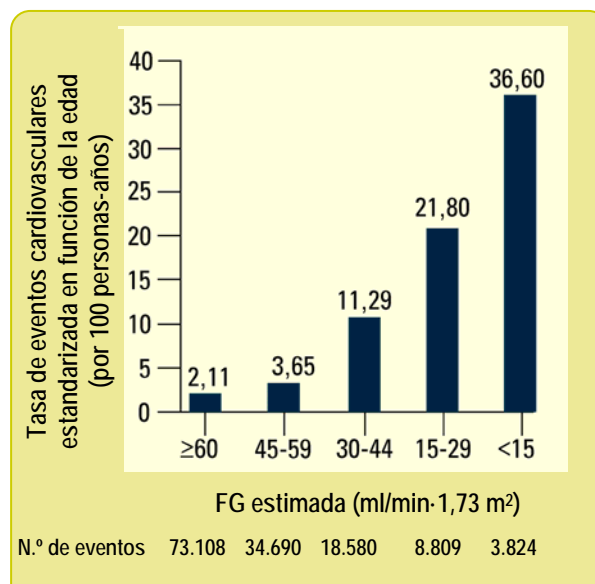
Insuficiencia renal crónica

Relación entre los niveles de FG y la enfermedad cardiovascular en la IRC ▶

Una filtración glomerular estimada (FGe) baja se ha asociado a una mayor morbilidad por enfermedad cardiovascular (ECV).¹

El trastorno mineral y óseo asociado a la IRC abarca la ECV

En numerosos estudios de cohortes, se ha detectado una asociación entre los trastornos del metabolismo mineral y las fracturas, la ECV y la mortalidad. Estos estudios de observación han ampliado el alcance del trastorno mineral y óseo asociado a la IRC para incluir la ECV. Los tres procesos (alteraciones del metabolismo mineral, alteraciones óseas y calcificación extraósea) están íntimamente relacionados entre sí y juntos contribuyen de manera importante a la morbimortalidad de los pacientes con IRC.³



IRC en estadio 3

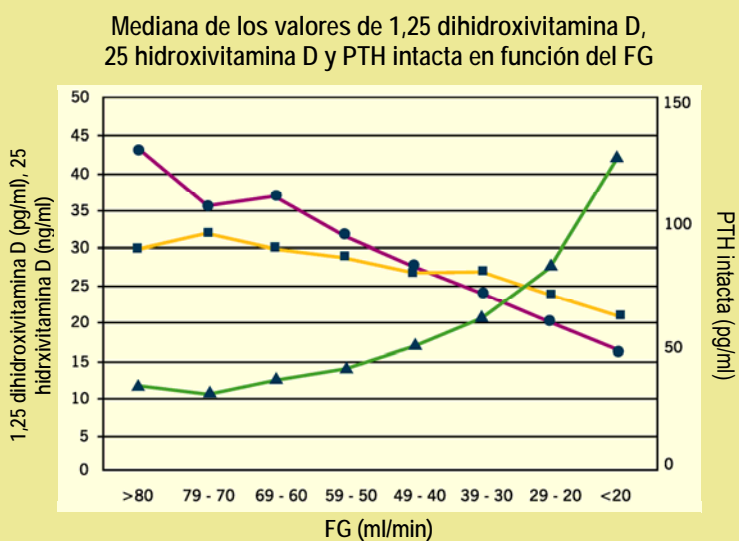
(FG 30–59 ml/min-1,73 m²) La tasa anual de eventos cardiovasculares fue de 3,65 %–11,29 %²

IRC en estadio 4

(FG 15–29 ml/min-1,73 m²) La tasa anual de eventos cardiovasculares fue de 21,80 %²

Relación entre los niveles de FG y los valores de 1,25(OH)₂D₃, 25(OH)D y PTH intacta⁴ ▶

- 1,25 dihidroxivitamina D₃ (pg/ml)
- 25-hidroxivitamina D₃ (ng/ml)
- ▲ PTH intacta (pg/ml)



TMO

Trastorno mineral y óseo

■ TMO-IRC³

Trastorno sistémico del metabolismo mineral y óseo debido a IRC y que se manifiesta por uno o más de los siguientes:

- Anomalías del metabolismo del calcio, el fósforo, la PTH o la vitamina D
- Anomalías del recambio, la mineralización, el volumen, el crecimiento lineal o la resistencia del hueso
- Calcificación vascular o de otras partes blandas

■ Osteodistrofia renal³

- La osteodistrofia renal es una alteración de la morfología ósea en pacientes con IRC.
- Es un indicador del componente óseo del trastorno sistémico TMO-IRC, cuantificable mediante histomorfometría de la biopsia ósea

El hiperparatiroidismo (HPT) severo se asocia a morbimortalidad en los pacientes con IRC en estadios 3-5D. En los estudios observacionales se ha apreciado de forma constante un aumento del riesgo relativo de muerte en los pacientes con IRC en estadio 5D que tienen valores extremos de PTH (menos de dos o más de nueve veces el límite superior normal del análisis)³.

Una vez que aparece, el HPT severo puede ser resistente al tratamiento médico o farmacológico y persistir después del trasplante. Hay que evitar el aumento progresivo de la PTH³.

LOS LABORATORIOS CLÍNICOS DEBEN:

Informar a los médicos acerca del método de análisis empleado y notificar cualquier cambio introducido en los métodos, el origen de la muestra (plasma o suero) y las condiciones de manipulación, para facilitar la interpretación correcta de los datos del análisis bioquímico.(G 3.1.6)

Frecuencia en el monitoreo del TMO-IRC

| ESTADIO DE LA IRC | ESTADIO 3 (30-59 ml/min·1,73 m ²) | ESTADIO 4 (15-29 ml/min·1,73 m ²) | ESTADIO 5 (<15 ml/min·1,73 m ²) | ESTADIO 5 DIÁLISIS (<15 ml/min·1,73 m ²) |
|--------------------|---|---|---|--|
| CALCIO SÉRICO | Cada 6-12 meses (G 3.1.2) | Cada 3-6 meses (G 3.1.2) | Cada 1-3 meses (G 3.1.2) | Cada 1-3 meses (G 3.1.2) |
| FÓSFORO SÉRICO | Cada 6-12 meses (G 3.1.2) | Cada 3-6 meses (G 3.1.2) | Cada 1-3 meses (G 3.1.2) | Cada 1-3 meses (G 3.1.2) |
| PTH | Basal y al progresar la IRC (G 3.1.2) | Cada 6-12 meses (G 3.1.2) | Cada 3-6 meses (G 3.1.2) | Cada 3-6 meses (G 3.1.2) |
| FOSFATASA ALCALINA | | Cada 12 meses o más a menudo si la PTH está ↑ (G 3.1.2) | Cada 12 meses o más a menudo si la PTH está ↑ (G 3.1.2) | Cada 12 meses o más a menudo si la PTH está ↑ (G 3.1.2) |
| 25(OH)D | Medir los valores basales y repetir en las intervenciones terapéuticas. Corregir la deficiencia e insuficiencia de vitamina D mediante las estrategias indicadas para la población general. (G 3.1.3) | | | |

Los médicos deben:

- Basar las decisiones terapéuticas en las tendencias y no en un único valor de laboratorio, teniendo en cuenta todas las evaluaciones del TMO-IRC disponibles.(G 3.1.4)
- Evaluar los valores séricos de Ca y P por separado, en lugar de realizar el producto matemático Ca x P, para dirigir la práctica clínica.(G 3.1.5)

En todos los estadios de la IRC:

- Si se está recibiendo tratamiento para el TMO-IRC, o si se identifican anomalías bioquímicas, aumentar la frecuencia de las mediciones para monitorear las tendencias y la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento.(G 3.1.2)

Tratamiento de las alteraciones en los niveles de la PTH en el TMO-IRC (KDIGO)

IRC EN ESTADÍOS 3-5 SIN DIÁLISIS

PTH más alta

La paratiroidectomía se sugiere en el HPT severo y sin respuesta al tratamiento médico/farmacológico. (G 4.2.5) (Rara vez es necesaria; considerar la posibilidad de un HPT primario.)

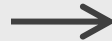
Si la PTH aumenta progresivamente y persiste por encima del límite superior del análisis a pesar de la corrección de los factores modificables. (G 4.2.2)



Tratar con calcitriol o análogos de la vitamina D. (G 4.2.2)

Si la PTH intacta está por encima del límite superior de normalidad, evaluar:

- Hiperfosfatemia
- Hipocalcemia
- Deficiencia de vitamina D (G 4.2.1)



- Disminuir el fósforo de la dieta
- Tratar con quelantes del fosfato
- Tratar con suplementos de calcio y/o vitamina D natural. (G 4.2.1)

El intervalo normal de PTH varía según el tipo de análisis. Se desconoce cuál es la concentración óptima de PTH. †(G 4.2.1)

PTH más baja

†Es difícil establecer como objetivo un intervalo estrecho de PTH intacta, porque³:

- Los estudios demuestran que, con la IRC progresiva, la mediana de PTH intacta aumenta y el intervalo se amplía.
- La cuantificación de la PTH presenta problemas metodológicos, ya que los análisis miden de forma diferente los fragmentos de PTH acumulados y existe variabilidad entre análisis.
- Con el deterioro progresivo de la función renal, la resistencia del hueso al efecto de la PTH aumenta gradualmente.
- El valor predictivo de la PTH para los trastornos histológicos subyacentes en el hueso es pobre cuando la concentración de la hormona se sitúa entre dos y nueve veces por encima del límite superior de la normalidad del laboratorio.

Abreviaturas:

ECA, enzima convertidora de la angiotensina.

ARA, antagonista del receptor de la angiotensina

Ca, calcio

FCF-23, factor de crecimiento de fibroblastos -23

FG, filtración glomerular

P, fósforo

HPT, hiperparatiroidismo

PTH, hormona paratiroidea

ARVD, activador del receptor de la vitamina D

IRC EN ESTADÍOS 5 EN DIÁLISIS

PTH más alta

La paratiroidectomía se sugiere en el HPT severo y sin respuesta al tratamiento médico/farmacológico. (G 4.2.5) (Rara vez es necesaria; considerar la posibilidad de un HPT primario.)

Si la PTH es alta o está aumentando: (G 4.2.4)



Tratar con:

- Calcitriol, o
- Análogos de la vitamina D, o
- Calcimiméticos, o

Una combinación de calcimiméticos y calcitriol o análogos de la vitamina D (G 4.2.4)



Elegir el fármaco inicial en función de los niveles de:

- Ca y P séricos
- Otros aspectos del TMO-IRC (G 4.2.4)

Hay que ajustar el quelante del fosfato (contenga o no calcio) de manera que los fármacos empleados para corregir la PTH no comprometan los niveles de P y de Ca. (G 4.2.4)

Mantener la PTH entre 2 y 9 veces por encima del límite superior de la normalidad del análisis (G 4.2.3). Si la PTH varía en cualquier dirección, instaurar o modificar el tratamiento para devolverla a estos límites. (G 4.2.3)

Límite superior de la normalidad



Límite inferior de la normalidad

Si la PTH baja hasta menos de 2 veces el límite superior de la normalidad: (G 4.2.4)



Reducir o suspender:

- Calcitriol
- Análogos de la vitamina D, y/o
- Calcimiméticos (G 4.2.4)

PTH más baja

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

HIPERFOSFATEMIA

Reducir o suspender:

- Calcitriol, o
- Esterol de la vitamina D (G 4.2.4)

Si hay un HPT severo sin respuesta al tratamiento médico/farmacológico – paratiroidectomía (G 4.2.5)

HIPERCALCEMIA

Reducir o suspender:

- Calcitriol, o
- Esterol de la vitamina D (G 4.2.4)

HIPOCALCEMIA

Reducir o suspender los calcimiméticos en función de:

- Severidad
- Medicamentos concomitantes
- Síntomas y signos clínicos (G 4.2.4)

NOMENCLATURA DE USO FRECUENTE

| COMPUESTO | ACTIVO | SELECTIVO* | OTROS NOMBRES | CÓDIGOS ATC OMS |
|----------------|--------|------------|---|-----------------|
| ERGOCALCIFEROL | No | No | Vitamina D Vitamina D ₂ Esterol de la vitamina D Vitamina D natural ARVD** 25,D | A11CC01 |
| COLECALCIFEROL | No | No | Vitamina D Vitamina D ₃ Esterol de la vitamina D Vitamina D natural AVRD 25,D | A11CC05 |
| CALCIDIOL | No | No | Vitamina D 25(OH)D 25(OH)D ₃ 25,D 25-hidroxitamina D ₃ 25-hidroxitamina D 25-hidroxicolecalciferol Esterol de la vitamina D AVRD Calcifediol | A11CC06 |
| CALCITRIOL | Sí | No | Vitamina D 1,25(OH) ₂ D ₃ 1,25-dihidroxitamina D ₃ 1,25-dihidroxitamina D 1,25D Dihidroxicolecalciferol Esterol de la vitamina D AVRD | A11CC04 |
| ALFACALCIDOL | No | No | Vitamina D Análogo de la D ₃ Derivado sintético Esterol de la vitamina D Profármaco Derivados de la 1-α vitamina D AVRD 1,25D | A11CC03 |
| PARICALCITOL | Sí | Sí | Vitamina D Análogo de la D ₂ Derivado sintético Esterol de la vitamina D Fármaco antiparatiroideo AVRD 19-Nor 1,25 | H05BX02*** |

* Se cree que la afinidad de la interacción de los ARVD selectivos con los RVD varía en función del tipo de célula, lo que da lugar a diferentes grados de activación y regulación ascendente de los RVD. Un ARVD selectivo tendría mayor efecto sobre los RVD de la paratiroides que sobre los del intestino y el hueso.

** Los activadores de los RVD activan los RVD.

*** Reclasificado por la Organización Mundial de la Salud como H05BX (fármacos antiparatiroideos) en lugar de A11CC (vitamina D y análogos).

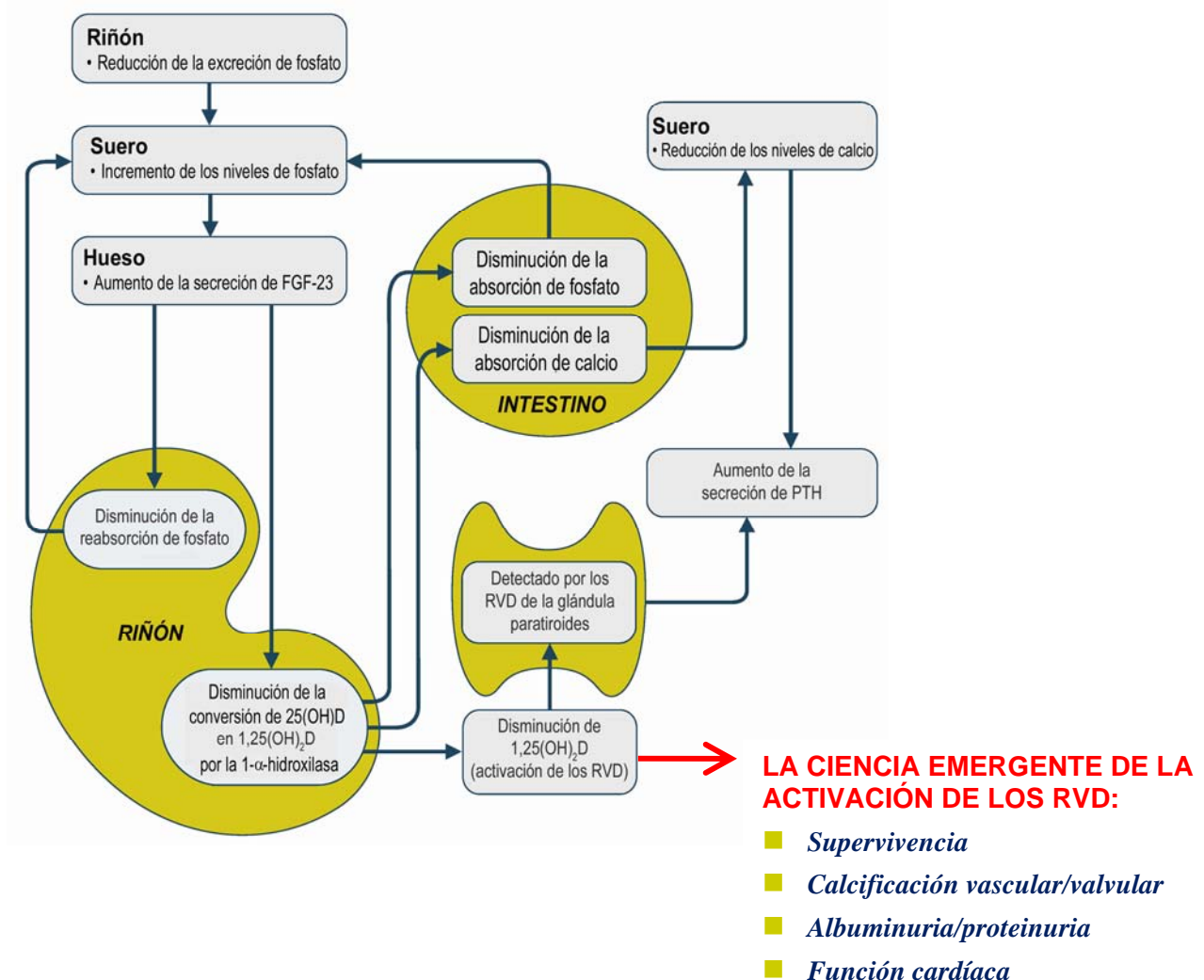
Fisiopatología del TMO-IRC

A MEDIDA QUE LA FUNCIÓN RENAL DISMINUYE, se produce un deterioro progresivo de la homeostasis mineral, con alteración de la concentración sérica y tisular de fósforo y calcio, y aparecen cambios en los niveles de hormonas circulantes. Estas son la PTH, el 25-hidroxicolecalciferol [$25(\text{OH})\text{D}_3$], el 1,25-dihidroxicolecalciferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], otros metabolitos de la vitamina D, el FGF-23 y la hormona del crecimiento.

Los riñones tienen mermada su capacidad de excretar convenientemente una sobrecarga de fósforo, lo que produce hiperfosfatemia, aumento de la PTH y disminución del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; el resultado es una disminución de la activación de los RVD y el consiguiente aumento de la

concentración del FGF-23. La conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está deteriorada, por lo que disminuye la absorción de calcio en el intestino y aumenta la secreción de PTH.

El riñón no responde de forma adecuada a la PTH, que normalmente aumenta la fosfaturia y la reabsorción de calcio, ni al FGF-23, que también estimula la excreción de fosfato. También existen pruebas de la regulación descendente en los tejidos y de la resistencia con respecto a las acciones de la PTH. Por lo general, el tratamiento busca corregir las alteraciones bioquímicas y hormonales con el fin de limitar sus consecuencias.



La ciencia emergente de la activación de los RVD

LOS ESTUDIOS INDICAN QUE HAY DIFERENCIAS entre las diferentes terapias con vitaminas D utilizadas para inhibir la PTH y mejorar la absorción del calcio en el tubo digestivo, así como para la hipercalcemia y la hiperfosfatemia, la supervivencia, las calcificaciones vasculares, la albuminuria, la proteinuria y la función cardíaca^{3,5-14}. Según los últimos datos, la 25(OH)D podría actuar en numerosos tejidos

independientemente de la conversión renal¹⁵⁻¹⁸. En los pacientes con IRC, la concentración sérica de 25(OH)D suele ser insuficiente o deficiente. Es necesario prestar atención al control tanto de los efectos autocrinos (inflamación local y regulación del ciclo celular) como de los efectos endocrinos (disminución de la PTH y aumento del calcio) de la vitamina D, el calcitriol y sus análogos.³

■ *Supervivencia*

Los estudios observacionales recientes indican que el tratamiento con activadores del RVD mejora la supervivencia de los pacientes en diálisis¹⁹⁻²². En un estudio de cohortes, se informó que el tratamiento con paricalcitol (29.021 pacientes) mejoró la supervivencia con respecto al calcitriol (38.378 pacientes)¹⁰. En un análisis ajustado la tasa de mortalidad fue un 16% más baja con paricalcitol en comparación con calcitriol.

Este dato no se confirmó en un estudio con 7.731 pacientes en el que se evaluó el doxercalciferol²² y tampoco en el Estudio de patrones de práctica y resultados de diálisis (DOPPS, por sus siglas en

inglés), un análisis con variables instrumentales en el que no se detectó una relación entre el tratamiento con vitamina D y el desenlace. Sin embargo, al analizar los datos de los pacientes, se observó una mejoría evidente de la supervivencia con la vitamina D, como la ya descrita, lo que indica la existencia de un nivel significativo de confusión residual²³. En una cohorte de 58.058 pacientes en hemodiálisis (HD), el tratamiento con activadores del RVD se asoció a una mayor supervivencia. Este estudio demostró la relación entre la administración de paricalcitol en cualquier dosis y el aumento de la supervivencia en los pacientes en HD²⁰.

■ *Calcificación vascular/valvular*

No se han realizado estudios prospectivos en seres humanos en los que se evalúe el efecto de la vitamina D o de los activadores del RVD sobre la calcificación de las arterias. En un estudio observacional reciente, la relación entre la concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la calcificación arterial en niños y adolescentes con IRC en estadio 5D mostraba una curva en U²⁴. Esta asociación no existía entre la 25(OH)D sérica y la calcificación arterial.

En adultos con IRC en estadio 5, no se observó una relación independiente entre la concentración sérica de 25(OH)D o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la calcificación arterial²⁵. En otra publicación, sin embargo, se identificó una asociación entre la carencia de 25(OH)D y la magnitud de la calcificación arterial²⁶. En ambos estudios, se detectó una relación entre las calcificaciones arteriales y la velocidad de onda de pulso arterial^{25,26}.

Los estudios experimentales han puesto de manifiesto que los calcimiméticos y el calcitriol tienen distinto efecto sobre las calcificaciones extraóseas; los primeros son neutros o protectores, mientras que el calcitriol es un factor de riesgo de calcificación extraósea dependiente de la dosis²⁷⁻²⁹. Los datos experimentales que sostienen que los análogos de la vitamina D tienen menos efectos tóxicos que el

calcitriol no es una constante en todos los estudios, pero en general indica que la calcificación es menor con una disminución equivalente de la PTH obtenida mediante análogos de la vitamina D^{11,12,27,30}.

Según estudios experimentales realizados en ratas, se sugiere que el tratamiento con paricalcitol en pacientes con IRC podría tener menos efecto sobre la calcificación vascular que el doxercalciferol. El efecto era independiente del producto $\text{Ca} \times \text{P}$ en suero, lo que indica que el mecanismo es independiente. Se requieren más evaluaciones en seres humanos para determinar los mecanismos exactos por los que la activación de los RVD interviene en el proceso de la calcificación vascular¹¹.

En otro estudio experimental, en el que se investigaron las diferencias en cuanto al efecto de la activación de los RVD sobre la calcificación vascular, el calcitriol aumentó la calcificación de las células del músculo liso vascular (CMLV) cultivadas en medios de calcificación. Este efecto no se produjo al incubar las células con paricalcitol. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el paricalcitol tiene un efecto diferente al del calcitriol sobre la calcificación de las CMLV, lo que explicaría en parte las diferencias observadas en el ámbito clínico.³¹

La ciencia emergente de la activación de los RVD

■ *Albuminuria/proteinuria*

Se ha detectado una asociación independiente entre las concentraciones bajas de calcidiol y calcitriol y la hiperalbuminuria en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) no dializados³². El paricalcitol ha demostrado un efecto antiproteinúrico en la IRC¹³. Los autores de un ensayo aleatorizado en pacientes con IRC no dializados llegaron a la conclusión de que la disminución de la albuminuria y la inflamación era independiente del efecto del paricalcitol sobre la hemodinamia y la inhibición de la PTH³³.

El tratamiento combinado con ARA y doxercalciferol produjo un efecto sinérgico contra

la nefropatía diabética. Esto es debido a que el bloqueo inducido por el ARA produce un aumento compensador de la renina³⁴.

En el estudio VITAL (Selective **VIT**amin D Receptor Activator for **Al**buminuria **L**owering) (**VITAL**) (resultados presentados en ASN 2009, San Diego) se está investigando la eficacia del paricalcitol para reducir la albuminuria cuando se añade a un inhibidor de la ECA o a un ARA en pacientes con nefropatía por diabetes de tipo 2³⁵.

■ *Función cardíaca*

Cada vez hay más pruebas de que las alteraciones de la homeostasis de la vitamina D pueden dar lugar a hipertensión arterial. La mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se asocia de forma independiente a la deficiencia de vitamina D. Los datos experimentales en animales vinculan la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la función cardíaca, la masa del ventrículo izquierdo (VI) y la microvascularización cardíaca con los niveles de vitamina D¹⁴. Se ha demostrado que el tratamiento con paricalcitol reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la disfunción del VI en la hipertrofia y disfunción cardíacas provocadas por una dieta rica en sal en ratas³⁶. En los seres

humanos, la vitamina D se ha asociado a una mejoría en el perfil de las citocinas (disminución del factor de necrosis tumoral alfa, proinflamatorio, y aumento de la interleucina 10, antiinflamatoria) en pacientes con ICC y a regresión de la hipertrofia cardíaca en pacientes dializados. En vista de estos datos, se está llevando a cabo un estudio aleatorizado para evaluar si el paricalcitol reduce la HVI en los pacientes no dializados¹⁴.

El estudio PRIMO (**P**aricalcitol **B**enefits in **R**enal **D**isease **I**nduced **C**ardiac **M**orbidity Study), previsto para terminar en 2010, actualmente está evaluando los efectos del paricalcitol oral en comparación con placebo sobre la progresión o la regresión de la HVI.

SE HA REALIZADO UNA CONSIDERABLE INVESTIGACIÓN para conocer mejor los efectos de la vitamina D y de la activación de los RVD sobre la salud y la IRC. Se necesitan más investigaciones y ensayos aleatorizados que aclaren los mecanismos de acción de tales efectos y determinen si estos tratamientos mejoran los resultados basados en los pacientes, como la mortalidad, las hospitalizaciones, las fracturas y la calidad de vida.

Bibliografía

1. Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. In press.
2. Go AS, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
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*. 2009;76 (Suppl 113): S1-S130
4. Levin A, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71:31-38
5. Brown AJ, et al. The mechanism for the disparate actions of calcitriol and 22-oxacalcitriol in the intestine. *Endocrinology*. 1993;133:1158-1164.
6. Slatopolsky E, et al. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ and 1α-hydroxyvitamin D₃ on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int*. 2002;62:1277-1284.
7. Gonzalez E. Vitamin D receptor ligand therapy in chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2008;70(4):271-283.
8. Noonan W, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3824-3830.
9. Joist HE, et al. Differential effects of very high doses of doxercalciferol and paricalcitol on serum phosphorus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2006;65(5):335-341.
10. Teng M, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:446-456.
11. Mizobuchi M, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2007;72:709-715.
12. Lopez I, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;73:300-307.
13. Agarwal R, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68:2823-8.
14. Patel T, et al. Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*. 2009;29(2):113-121.
15. Segersten U, et al. 25-Hydroxyvitamin D₃ 1α-hydroxylase expression in breast cancer and use of non-1α-hydroxylated vitamin D analogue. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R980-986.
16. Van Driel M, et al. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1α-hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEB J*. 2006;20:2417-2419.
17. Somjen D, et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1α-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111:1666-1671.
18. Segersten U, et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1α-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2967-2972
19. Wolf M, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1004-1013.
20. Kalantar-Zadeh K, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70:771-780.
21. Teng M, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1115-1125.
22. Tentori F, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*. 2006;70:1858-1865.
23. Tentori F, et al. The survival advantage for hemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:963-972.
24. Shroff RC, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008;118:1748-1757.
25. London GM, et al. Mineral metabolism and arterial functions in endstage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:613-620.
26. Matias PJ, et al. 25-Hydroxyvitamin D₃, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:611-618
27. Lopez I, et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:795-804.
28. Koleganova N, et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int*. 2009;75:60-71.
29. Ivanovski O, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis*. 2009;205:55-62.
30. Haffner D, et al. Systemic cardiovascular disease in uremic rats induced by 1,25(OH)₂D₃. *Journal of Hypertension*. 2005;23:1067-1075.
31. Cardús A, et al. Differential Effects of Vitamin D Analogs on Vascular Calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22:860-866.
32. Levin A, et al. Deficiencies of 25D, 1,25D and inflammation are associated with albuminuria. Paper presented at: American Society of Nephrology Annual Meeting; 2007 Nov 2-5; San Francisco, CA.
33. Alborzi P, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension*. 2008;52:249-55.
34. Zhang Y, et al. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist. *Am J Physiol Renal Physiol*. In press.
35. Heerspink HJ, et al. The Selective Vitamin D Receptor Activator for Albuminuria Lowering (VITAL) Study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009; 30:280-286
36. Bodyak N, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104:16810-5.

Realizado gracias a una donación de Abbott International.

KDIGO
30 East 33rd Street
New York, NY 10016
800.622.9010 • 212.889.2210
www.kdigo.org