



Original

Cambios de la función renal tras la suspensión de análogos de vitamina D en la enfermedad renal crónica avanzada

Francisco Caravaca*, Fernando Caravaca-Fontán, Lilia Azevedo y Enrique Luna

Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2017

Aceptado el 22 de mayo de 2017

On-line el 1 de julio de 2017

Palabras clave:

Análogos de la vitamina D

Generación de creatinina

Hipercalcemia

Hiperfosforemia

Progresión de la enfermedad renal crónica

R E S U M E N

Antecedentes: En la práctica clínica habitual la prescripción de análogos de vitamina D (AVD) en la enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con frecuencia a un descenso de la función renal estimada cuyo origen no es bien conocido.

Objetivos: Analizar el efecto de la suspensión de un tratamiento previo con AVD en ERC avanzada, y determinar los factores asociados con los cambios de función renal.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes adultos incidentes con ERC avanzada. El subgrupo caso estaba siendo tratado con AVD y esta medicación fue suspendida en la primera visita. El subgrupo control no había sido tratado con AVD y fueron elegidos por criterios de coincidencia para datos relevantes relacionados con la progresión de la ERC. La variable de resultado principal fue el cambio de filtrado glomerular, tanto el estimado (FG-MDRD) como el medido (media del aclaramiento de creatinina y urea), con respecto al siguiente control analítico. Parámetros basales relacionados con el metabolismo mineral y la generación de creatinina fueron analizados como determinantes potenciales de los cambios de la función renal.

Resultados: Se incluyeron 67 pacientes casos y otros 67 controles. El 67% de los casos mejoró la función renal, mientras que el 72% de los controles empeoró ($p < 0,0001$). El cambio FG-MDRD en casos y controles fue $+0,455 \pm 0,997$ vs. $-0,436 \pm 1,103$ ml/min/1,73 m²/mes ($p < 0,0001$), respectivamente. La excreción total de creatinina era ligeramente superior en los casos, pero la diferencia con respecto a los controles no fue significativa.

Por regresión logística y lineal multivariante, el calcio sérico total basal fue uno de los principales determinantes tanto de la recuperación de la función renal (*odds ratio* = 3,49; $p = 0,001$), como de la magnitud de esta recuperación ($\beta = 0,276$; $p = 0,001$).

Conclusiones: La suspensión de AVD en pacientes con ERC se asocia con una mejoría significativa de la función renal estimada. La magnitud de estos cambios se relaciona principalmente con la calcemia basal.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcavacam@senefro.org (F. Caravaca).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.012>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Changes in renal function after discontinuation of vitamin D analogues in advanced chronic kidney disease

ABSTRACT

Keywords:

Vitamin D analogues
Creatinine generation
Hypercalcaemia
Hyperphosphataemia
Chronic kidney disease
progression

Background: In routine clinical practice, the prescription of vitamin D analogues (VDA) in patients with chronic kidney disease (CKD) is often associated with a decline of the estimated renal function. The reason for this is not fully understood.

Aims: To analyse the effects of VDA discontinuation in advanced CKD and to determine the factors associated with changes in renal function.

Material and methods: Retrospective cohort study of adult patients with advanced CKD. The case subgroup was treated with VDA and this medication was discontinued at baseline (the first visit). The control subgroup was not treated with VDA and they were selected according to comparability principles for CKD progression by propensity score matching. The primary outcome measure was a change to both the estimated glomerular filtration rate (MDRD-GFR) and the measured glomerular filtration rate (mGFR by combined creatinine and urea clearances). Baseline parameters related to mineral metabolism and creatinine generation were analysed as potential determinants of renal function changes.

Results: The study sample consisted of 67 cases and 67 controls. Renal function improved in 67% of cases and worsened in 72% of controls ($p < 0.0001$). Changes in MDRD-GFR for the case subgroup and the control subgroup were $+0.455 \pm 0.997$ vs. -0.436 ± 1.103 ml/min/1.73 m²/month ($p < 0.0001$), respectively. Total creatinine excretion was slightly higher in cases than in controls but the difference was not significant.

According to multivariate logistic and linear regression analyses, baseline total serum calcium was one of the best determinants of both renal function recovery (Odds ratio = 3.49; $p = 0.001$), and of the extent of renal function recovery ($\beta = 0.276$; $p = 0.001$).

Conclusions: Discontinuation of VDA treatment in CKD patients is associated with significant recovery of estimated renal function. The extent of these changes is mainly associated with baseline total serum calcium.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los análogos o formas activas de la vitamina D (AVD) (calcitriol, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, etc.) son una parte esencial del tratamiento de la enfermedad óseo-mineral asociada a la enfermedad renal crónica (ERC). Además de sus reconocidos beneficios terapéuticos sobre el hiperparatiroidismo, numerosos estudios experimentales y clínicos han observado que estos fármacos también podrían tener efectos pleiotrópicos consistentes en la inhibición del sistema renina-angiotensina¹⁻⁴ y la modulación de los mecanismos de inflamación y fibrogénesis⁵⁻¹¹, lo que en teoría podría conferirles efectos protectores renales y cardiovasculares.

Un efecto clínicamente demostrable de la prescripción de AVD en pacientes con ERC es la reducción significativa de la proteinuria¹⁻⁴. Sin embargo, no se ha podido demostrar hasta el momento que estos fármacos mejoren algunos parámetros cardiovasculares de relevancia^{12,13}. Además, el efecto de los AVD sobre la supervivencia en la ERC es controvertido y escasamente estudiado¹⁴⁻¹⁸ y, a pesar de la disminución de la proteinuria, es frecuente observar una reducción significativa de la función renal tras su prescripción^{1,4,12,19-25}.

Este efecto adverso, habitualmente reversible tras la suspensión del fármaco, ha sido interpretado por algunos investigadores como una alteración en el metabolismo de la

creatinina (aumento de la generación endógena), basados en los resultados de estudios que presentaban irregularidades metodológicas y análisis incompleto de resultados²⁶⁻²⁸.

Los objetivos del presente estudio fueron analizar los cambios de la función renal tras la suspensión de los AVD en pacientes con ERC avanzada (ERCA), determinar los factores asociados con la mejoría de la función renal (reversibilidad del posible efecto adverso del fármaco), aportar explicaciones alternativas a las ya publicadas sobre el origen de este efecto adverso y proponer algunas medidas prácticas que podrían evitar consecuencias indeseables por el uso de AVD en la ERCA.

Material y métodos

Estudio de cohortes con recogida retrospectiva de datos, en pacientes adultos, sin diferencias raciales (todos caucásicos), incidentes en la consulta de ERCA durante el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2015.

El subgrupo de casos lo formaban pacientes adultos que habían sido remitidos a la consulta ERCA desde otras consultas externas de Nefrología o Medicina Interna por deterioro progresivo de la función renal, hasta alcanzar los estadios 4 o 5 (FG < 30 ml/min/1,73 m² en todos los pacientes), y que estaban siendo tratados con AVD (calcitriol o paricalcitol) al menos

3 meses antes de la remisión. A todos estos pacientes se les suspendió el tratamiento con AVD en la primera visita a la consulta ERCA de forma protocolizada. Esta modificación del tratamiento se realiza en nuestra consulta desde hace más de 10 años por razones estrictamente clínicas basadas en la observación repetida de mejoría de la función renal, y así se informa a los pacientes. También se prescribieron captadores de fósforo o bicarbonato sódico según requerimientos analíticos. No se incluyó a los pacientes que habían experimentado una reagudización reciente de la ERC.

Además de los datos demográficos y clínicos relevantes, se recogieron los siguientes parámetros bioquímicos en sangre analizados por métodos convencionales de laboratorio clínico (Advia Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics, Nueva York, EE. UU.): calcio total, fósforo, magnesio (colorimetría con azul xilidilo), fosfatasa alcalina, albúmina, PTH (molécula 7-84, inmunoanálisis quimioluminiscente automatizado DiaSorin, Italia), bicarbonato y calcio iónico (ABL800 FLEX, Radiometer Ibérica, España). En orina de 24 h se determinaron los siguientes parámetros: proteinuria (expresada como g/g de creatinina), calcio, fósforo y excreción total de creatinina y urea.

El filtrado glomerular se estimó mediante la fórmula abreviada MDRD-4²⁹ y, además, se midió con los aclaramientos de urea y creatinina (mitad de la suma de ambos aclaramientos)³⁰. Todos los análisis se realizaron en un mismo laboratorio (Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Infanta Cristina) y las calibraciones y trazabilidad de la creatinina se realizaron conforme a las recomendaciones de estándares internacionales (LWG-NKDEP). La tasa de catabolismo proteico se calculó a través de la excreción urinaria de nitrógeno ureico mediante la fórmula de Maroni et al.³¹.

Los análisis bioquímicos fueron repetidos en la segunda visita, a los 2-3 meses de la primera.

El subgrupo de controles lo formaban pacientes adultos de la misma cohorte que habían sido remitidos a la consulta ERCA, pero que no estaban siendo tratados con AVD. El procedimiento de selección se basó en criterios de coincidencia para datos basales relevantes relacionados con la progresión de la ERC (ver más adelante en métodos estadísticos). Según estudios previos en nuestra población ERCA, los factores relacionados más significativamente con la velocidad de progresión de la insuficiencia renal son: edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, proteinuria y el tratamiento con fármacos con potencial efecto iatrogénico (además de los antiinflamatorios no esteroideos, el alopurinol en determinados pacientes, fibratos, doble bloqueo del sistema renina-angiotensina y difosfonatos).

No se incluyó a ningún paciente (ni en casos ni en controles) que estuviera siendo tratado o al que se le hubiera suspendido en la primera visita alguno de estos fármacos.

A todos los pacientes controles también se les prescribieron captadores de fósforo o bicarbonato sódico según requerimientos, y se les realizó el mismo estudio bioquímico que a los casos, con repetición de ellos 2-3 meses después.

Tanto en casos como en controles se estimó de forma basal y en el siguiente control la excreción urinaria teórica total de creatinina según las fórmulas descritas por Ix et al.³² que tienen en cuenta la edad, el sexo y la raza. Para normalizar la excreción real total de creatinina en cada paciente,

esta se expresó como porcentaje de la excreción teórica estimada.

Diseño del estudio y análisis estadístico

Este estudio analiza el efecto que sobre la función renal tiene la suspensión de AVD en una cohorte de pacientes expuestos a los mismos factores de riesgo de progresión de la ERC que los controles.

El procedimiento de selección de los controles se realizó mediante emparejamiento por puntuación de propensión, habiéndose excluido previamente a aquellos pacientes en los que se modificaron otros fármacos con influencia potencial sobre el deterioro de la función renal. La puntuación de propensión se obtuvo mediante regresión logística en la que se incluyeron como «covariables» de predicción de la progresión de la insuficiencia renal: la edad, sexo, índice de masa corporal, tensión arterial sistólica y proteinuria. Las diferencias estandarizadas de las medias de estas variables y el cociente de varianzas en las «covariables» continuas se muestran en la tabla 1.

Una vez puntuado, la elección de parejas en proporción 1:1 se realizó por elemento afín (*nearest neighbor*) sin reemplazamiento y ponderación de elección con relación a la distancia (ancho de calibrado menor a 0,2). Tras el emparejamiento, ambos grupos mostraron una distribución de las puntuaciones de propensión muy similar.

Se compararon los siguientes parámetros evolutivos renales entre casos y controles: 1. Cambio de trayectoria evolutiva (empeoramiento o recuperación de la función renal) en el siguiente control analítico. 2. Magnitud de los cambios de función renal (filtrado glomerular estimado y medido, expresados como \pm ml/min/mes), proteinuria, parámetros metabolismo mineral y excreción urinaria total de creatinina (porcentaje de la estimada teórica) en el siguiente control analítico. 3. Pendiente de la regresión lineal entre filtrado glomerular y tiempo de evolución, hasta el inicio de diálisis o final de seguimiento, expresada en \pm ml/min/mes. 4. Curvas de supervivencia sin diálisis entre casos y controles.

Para la comparación descriptiva de las variables continuas y dependiendo de sus características se emplearon pruebas paramétricas o no paramétricas, y para las variables categóricas se utilizó la prueba χ^2 . Para determinar si la distribución de una variable cuantitativa seguía un patrón normal se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En la cohorte total de estudio se analizaron los mejores determinantes de un cambio favorable de trayectoria (recuperación de la función renal en el siguiente control analítico) mediante regresión logística multivariante. También se investigaron los mejores determinantes de la magnitud de estos cambios de función renal mediante regresión lineal múltiple.

Para analizar las diferencias en la supervivencia sin diálisis entre pacientes casos y controles se emplearon curvas de Kaplan-Meier, y se compararon con la prueba del rango logarítmico de Mantel-Haenszel. Para analizar la influencia de las principales variables de estudio sobre la evolución combinada de inicio de diálisis o mortalidad (supervivencia sin diálisis) se utilizó un modelo multivariante de riesgo proporcional de Cox, que se ajustó mediante el proceso de eliminación progresiva

Tabla 1 – Características de los pacientes según subgrupos. En las variables que fueron elegidas para el proceso de selección de los controles se muestran las diferencias estandarizadas de la media y el cociente de varianzas con respecto a los valores de los casos

Variable	Grupo total N = 134	Subgrupo casos N = 67	Subgrupo controles N = 67	Diferencia estandarizada de la media ^a	Cociente de varianzas ^b	p ^c
Edad, años	63 (12)	62 (12)	63 (12)	-0,0052	0,93	0,645
Sexo, hombres/mujeres, N	78/56	38/29	40/27	-0,06		0,726
Etiología: no filiada, glomerulopatías, nefropatía diabética, nefritis intersticial crónica, poliquistosis, nefropatía isquémica, otras. N	54/13/35/9/18/4/1	26/9/14/4/12/1/1	28/4/21/5/6/3/0			0,276
Tabaco, nunca/antes/actual, N	68/46/20	37/23/7	31/23/13			0,312
Diabetes, N (%)	65 (49)	30 (45)	35 (52)			0,387
Índice Davies, ausente, leve-moderado, grave, N	37/81/16	19/41/7	18/40/9			0,865
Índice de masa corporal, kg/m ²	30,1 (6,6)	30,1 (6,6)	30,1 (6,7)	-0,0003	0,99	0,990
Presión arterial sistólica, mmHg	161 (26)	162 (26)	161 (26)	+0,003	0,98	0,819
Presión arterial diastólica, mmHg	91 (15)	90 (15)	91 (15)			0,508
Hemoglobina, g/dl	11,6 (1,5)	11,7 (1,6)	11,5 (1,5)			0,357
Filtrado glomerular, MDRD, ml/min/1,73 m ²	14,9 (3,7)	13,6 (4,1)	16,2 (3,6)			<0,0001
Filtrado glomerular, [(Cr + Cu)/2], ml/min/1,73 m ²	13,8 (4,1)	13,2 (4,1)	14,5 (3,9)			0,053
Aclaramiento de creatinina, ml/min/1,73 m ²	19,7 (5,9)	18,7 (5,8)	20,8 (5,8)			0,036
Aclaramiento de urea, ml/min/ 1,73 m ²	7,9 (2,7)	7,6 (2,8)	8,2 (2,6)			0,216
Tasa de catabolismo proteico, g/kg/día	0,86 (0,29)	0,87 (0,28)	0,84 (0,30)			0,565
Ácido úrico sérico, mg/dl	7,2 (1,8)	7,2 (1,9)	7,3 (1,6)			0,749
Calcio total sérico, mg/dl	9,25 (0,85)	9,58 (0,91)	8,92 (0,64)			<0,0001
Calcio iónico, mmol/l	1,26 (0,12)	1,29 (0,12)	1,22 (0,10)			<0,0001
Hipercalemia basal, (calcio total sérico ≥10,5 mg/dl), N (%)	7 (5)	7 (10)	0 (0)			0,013
Fósforo sérico, mg/dl	4,49 (0,94)	4,72 (0,93)	4,26 (0,89)			0,004
Magnesio sérico, mg/dl	2,05 (0,32)	2,05 (0,29)	2,05 (0,34)			0,999
Fósfatasa alcalina total, UI/l	84 (34)	74 (29)	94 (36)			0,001
PTH, pg/ml	162 (122)	121 (88)	202 (138)			<0,0001
Bicarbonato venoso, meq/l	22,3 (3,3)	22,7 (3,3)	21,5 (4,2)			0,066
Albumina sérica, g/dl	4,07 (0,35)	4,10 (0,31)	4,04 (0,38)			0,286
Proteinuria, g/g creatinina	1,911 (2,007)	1,764 (2,009)	2,056 (2,011)	-0,0724	0,99	0,401
Excreción urinaria total de creatinina, mg/24 h	1197 (427)	1227 (444)	1166 (411)			0,409
Excreción urinaria de creatinina, % de la estimación teórica	-9,8 (24,1)	-7,4 (26,3)	-12,2 (21,5)			0,246
Tiempo entre controles bioquímicos, días	79 (26)	76 (28)	81 (22)			0,260
Tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o antagonistas receptores de angiotensina, N (%)	127 (95)	63 (94)	64 (96)			0,401
Tratados con diuréticos, N (%)	77 (57)	36 (54)	41 (61)			0,213
Tratados con agentes de estimulación eritropoyética, N (%)	51 (38)	27 (40)	24 (36)			0,594

En las variables continuas (±DE).

^a Diferencias estandarizadas de la media de las covariables que formaron parte de la puntuación de propensión.^b Cociente de las varianzas de las covariables continuas que formaron parte de la puntuación de propensión.^c Significación estadística de la comparación entre subgrupos casos vs. controles.

Tabla 2 – Evolución de los parámetros bioquímicos de interés en la siguiente control según grupos

Variable. Cambios con respecto valores basales	Casos N = 67	Controles N = 67	p
Trayectoria de la función renal: sin cambios/mejor/peor	1/45/21	2/17/48	<0,0001
Filtrado glomerular, MDRD ml/min/1,73 m ² /mes	+0,455 (0,997)	-0,436 (1,103)	<0,0001
Filtrado glomerular, [(Ccr + Cu)/2], ml/min/1,73 m ² /mes	+0,075 (1,359)	-0,309 (1,248)	0,090
Aclaramiento de creatinina, ml/min/1,73 m ² /mes	+0,073 (1,962)	-0,469 (1,919)	0,108
Aclaramiento de urea, ml/min/1,73 m ² /mes	+0,082 (0,919)	-0,151 (0,769)	0,114
Proteinuria, %	42 (108)	25 (76)	0,305
Calcio total sérico, %	-5,1 (6,6)	-0,2 (6,3)	<0,0001
Calcio iónico sérico, %	-3,1 (7,4)	0,1 (6,9)	0,012
Fósforo sérico, %	-13,6 (22,3)	1,4 (19,2)	<0,0001
Producto Ca × P, %	-17,9 (22,5)	1,4 (20,7)	<0,0001
Calciuria, %	-4,5 (54,9)	21,1 (80,3)	0,033
Fosfaturia, %	-15 (31)	-2 (39)	0,027
PTH, %	224 (349)	10 (43)	<0,0001
Tasa de catabolismo proteico, %	-9,6 (21,3)	-3,4 (23,2)	0,108
Excreción urinaria total de creatinina, %	-2,6 (18,3)	0,06 (18,5)	0,409

PTH: hormona paratiroides.

En las variables continuas (± desviación estándar).

condicional hacia atrás. Los pacientes fueron censurados en el momento del fallecimiento, pérdida del seguimiento, inicio de diálisis o final del seguimiento.

Una $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa, y todos los valores de p que se muestran son bilaterales. Los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Armonk, EE. UU.).

Resultados

Características basales de los pacientes

Durante el periodo de inclusión fueron remitidos y estudiados por primera vez en la consulta ERCA un total de 266 pacientes. De ellos, 134 pacientes se incluyeron en el estudio, 67 pacientes «caso» y otros 67 pacientes «control» con las características demográficas, clínicas y bioquímicas que se muestran en la [tabla 1](#).

Los pacientes casos estaban siendo tratados con los siguientes AVD: 60 pacientes con paricalcitol (dosis de 1 µg diario en 56 pacientes y dosis de 2 µg diario en 4 pacientes), y 7 pacientes con calcitriol (4 con dosis de 0,25 µg diario y 3 con 0,50 µg diario).

Las diferencias más destacables entre estos 2 subgrupos fueron: la significativa menor función renal de los casos, posiblemente relacionada con el deterioro acelerado e imprevisto del filtrado glomerular en aquellos que estaban siendo tratados con AVD, y las esperables diferencias bioquímicas relacionadas con el tratamiento previo con AVD caracterizadas por una mayor calcemia y fosforemia, y menores concentraciones de fosfatasa alcalina y PTH en los casos en comparación con los controles.

No hubo otras diferencias significativas en factores y parámetros de importancia predictiva sobre la progresión de la ERC entre ambos subgrupos. Los pacientes caso tenían una proteinuria media ligeramente menor a la de los controles y tanto la excreción urinaria total de creatinina como el porcentaje de excreción sobre el estimado teórico fueron ligeramente superiores en los caso frente a los controles, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

El tiempo medio entre los 2 controles bioquímicos fue muy similar entre ambos subgrupos, y no se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes tratados con otros medicamentos de interés (diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de la angiotensina y agentes de estimulación eritropoyética).

Diferencias en la evolución de la función renal y datos bioquímicos entre subgrupos de estudio

En la [tabla 2](#) se muestran todos los cambios evolutivos que se observaron en los parámetros de estudio entre los 2 subgrupos.

Un 67% de los pacientes caso mejoró la función renal en el segundo control con respecto al basal, mientras que en un 72% de los controles empeoró la función renal.

Cuando la magnitud de estos cambios de función renal se estimó mediante la fórmula MDRD, la diferencia fue muy significativa ([tabla 2](#) y [fig. 1A](#)), mientras que cuando el filtrado glomerular se midió por aclaramientos, las diferencias también fueron apreciables, aunque no alcanzaron significación estadística ([tabla 2](#) y [fig. 1B](#)).

Otros cambios de interés fueron: el aumento de la proteinuria en ambos subgrupos, más en los casos, pero sin diferencias significativas con respecto a los controles; y las reducciones significativas de calcemia total e iónica, fosfatemia, producto calcio-fósforo, calciuria y fosfaturia en el subgrupo caso.

No se observaron diferencias significativas en los cambios de la tasa de catabolismo proteico, ni en la excreción urinaria de creatinina entre ambos subgrupos.

Determinantes de la trayectoria evolutiva y de la magnitud de los cambios de función renal en la cohorte total de estudio

En la [tabla 3](#) se muestran los mejores determinantes de un cambio de trayectoria favorable de la función renal según una regresión logística uni- y multivariante en la cohorte total de estudio.

Los pacientes caso tenían 3 veces y media más probabilidades que los controles de mejorar de forma inmediata la

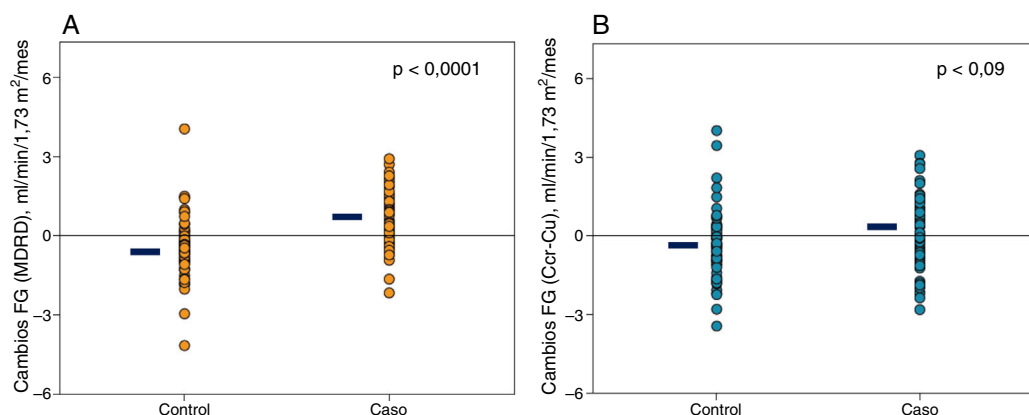


Figura 1 – Representación gráfica de los cambios individuales de función renal. A) Filtrado glomerular MDRD en los pacientes casos y controles. B) Aproximación del filtrado glomerular (mitad de la suma de aclaramientos de creatinina y urea) en los pacientes casos y controles. Las líneas negras horizontales representan la media de los valores respectivos.

función renal. Además de la proteinuria, la concentración de calcio sérico total determinaba la probabilidad de mejoría inmediata de la función renal.

En la [tabla 4](#) se muestran los principales determinantes de la magnitud de los cambios de filtrado glomerular (MDRD). Además de la suspensión de los AVD y la proteinuria, la calcemia total basal también fue determinante significativo de

estos cambios. Esto es, cuanto más elevada era la calcemia total basal, mayor fue la recuperación de la función renal tras la suspensión de AVD.

Cuando los cambios de función renal se midieron mediante aclaramientos, la calcemia total basal fue de nuevo un determinante, incluso más significativo, de esta recuperación ($\beta = 0,466$; $p < 0,0001$) ([fig. 2](#)).

Tabla 3 – Regresión logística uni- y multivariante. Determinantes de la mejoría de función renal en el segundo control evolutivo (valor categórico = 1) frente al empeoramiento de la función renal (valor categórico = 0)

Variable	Univariable		Multivariable	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Edad, años	0,986 (0,949-1,024)	0,471		
Sexo, (hombre = 1)	1,184 (0,354-3,955)	0,784		
Caso vs. control (1,0)	3,974 (1,545-10,217)	0,004	3,520 (1,555-7,966)	0,003
Fumador (0,1)	0,998 (0,517-1,929)	0,996		
Diabetes mellitus, (0,1)	1,882 (0,643-5,505)	0,248		
Presión arterial sistólica, mmHg	0,994 (0,977-1,011)	0,511		
Calcio sérico total, mg/dl	3,511 (1,259-9,794)	0,016	3,220 (1,597-6,490)	0,001
Calcio iónico, (por cada 0,1 mmol/l)	1,074 (0,537-2,150)	0,840		
Fósforo sérico, mg/dl	0,874 (0,511-1,495)	0,622		
PTH, ph/ml	1,000 (0,996-1,003)	0,833		
Proteinuria, g/g de creatinina	0,762 (0,591-0,982)	0,036	0,794 (0,641-0,985)	0,036
Excreción de creatinina, % valor teórico estimado	0,391 (0,053-2,904)	0,359		
Tratamiento con diurético, (0,1)	1,055 (0,393-2,834)	0,915		
Tratamiento con IECA/ARA, (0,1)	0,242 (0,027-2,140)	0,202		

ARA: antagonistas de los receptores de la angiotensina; IC: 95%: intervalo de confianza al 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Tabla 4 – Regresión lineal multivariante. Determinantes de la magnitud de los cambios de función renal (filtrado glomerular MDRD en ml/min/1,73 m²/mes) en el segundo control evolutivo

Variable	Univariable			Multivariable		
	Coefficiente B (IC 95%)	Beta	p	Coefficiente B (IC 95%)	Beta	p
Edad, años	-0,004 (-0,020; 0,011)	-0,048	0,575			
Sexo, (hombre = 1)	-0,283 (-0,654; 0,087)	-0,123	0,133			
Caso vs. control (1,0)	0,636 (0,232; 1,040)	0,280	0,004	0,616 (0,249; 0,983)	0,271	0,001
Fumador (0,1)	0,151 (-0,112; 0,414)	0,096	0,259			
Diabetes mellitus, (0,1)	0,316 (-0,114; 0,746)	0,139	0,148			
Presión arterial sistólica, mmHg	0,003 (-0,004; 0,011)	0,079	0,343			
Calcio total, mg/dl	0,499 (0,119; 0,879)	0,374	0,011	0,368 (0,151; 0,586)	0,276	0,001
Calcio iónico, (por cada 0,1 mmol/l)	-0,060 (-0,332; 0,212)	-0,061	0,663			
Fósforo sérico, mg/dl	0,049 (-0,154; 0,251)	0,040	0,634			
PTH, pg/ml	0,001 (-0,001; 0,002)	0,083	0,343			
Proteinuria, g/g de creatinina	-0,149 (-0,252; -0,047)	-0,263	0,005	-0,103 (-0,189; -0,018)	-0,182	0,018
Excreción de creatinina, % valor teórico estimado	-0,113 (-0,947; 0,722)	-0,024	0,790			
Tratamiento con diurético, (0,1)	0,021 (-0,379; 0,420)	0,009	0,919			
Tratamiento con IECA/ARA, (0,1)	-0,482 (-1,290; 0,325)	-0,095	0,239			
Constante	-4,156 (-6,924; -1,388)			-3,508 (-5,492; -1,524)		

ARA: antagonistas receptores de la angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Valor negativo o positivo significa deterioro o mejoría de la función renal, respectivamente.

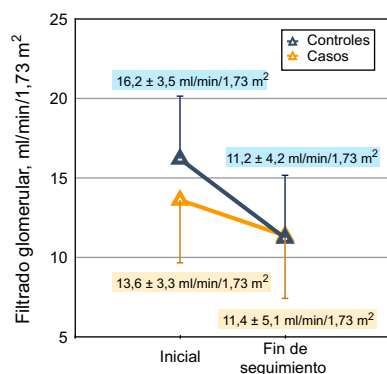


Figura 2 – Representación gráfica de la pendiente de descenso del filtrado glomerular (MDRD) en casos y controles. Los valores del filtrado glomerular de inicio y final de seguimiento se muestran en el gráfico. La mediana de seguimiento en el grupo caso fue de 318 días y en el grupo control, de 331 días.

Cambios evolutivos a más largo plazo entre subgrupos de estudio

Los pacientes de ambos subgrupos fueron seguidos en su evolución (fallecimiento, inicio de la diálisis, pérdida de

seguimiento o fin del estudio) durante una mediana de 325 días (rangos intercuartílicos 210-639 días). No hubo diferencias significativas en el tiempo de seguimiento entre casos (mediana 318 días) y controles (mediana 331 días).

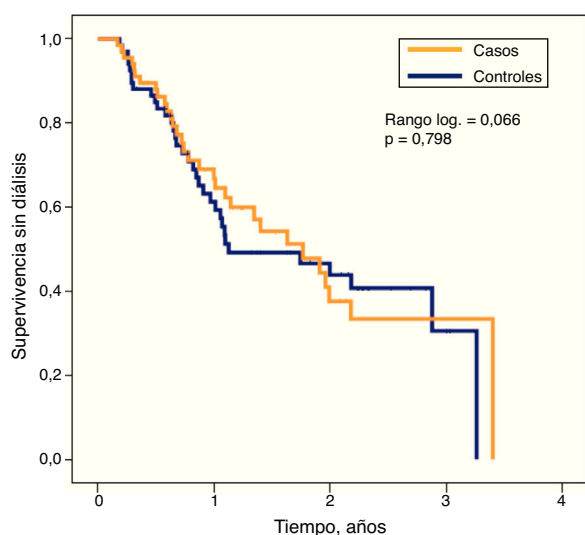
La tasa de descenso del filtrado glomerular (pendiente de la regresión lineal entre filtrado glomerular por MDRD y tiempo) en los subgrupos caso y control fue (mediana y rangos intercuartílicos): -0,19 (-0,47; -0,006) y -0,39 (-0,76; -0,21) ml/min/mes, respectivamente ($p=0,001$; prueba de Mann-Whitney) (fig. 3).

Cuando la tasa de filtrado glomerular se midió por aclaramientos combinados, las diferencias no alcanzaron significación estadística (mediana y rangos intercuartílicos): -0,17 (-0,37; -0,01) y -0,30 (-0,56; -0,07) ml/min/mes, respectivamente ($p=0,059$; prueba de Mann-Whitney).

Durante este periodo de seguimiento, en el subgrupo caso: 31 pacientes necesitaron iniciar diálisis, un paciente falleció y no hubo pérdidas de seguimiento. En el subgrupo control, 29 necesitaron iniciar diálisis, 4 fallecieron y en 2 se perdió el seguimiento.

A pesar de las diferencias significativas del filtrado glomerular entre ambos subgrupos en la fase inicial del estudio, la probabilidad de supervivencia sin diálisis fue muy similar.

Mediante un modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox se determinaron las covariables asociadas con una



Paciente en riesgo

Casos	67	30	11	2
Controles	67	32	16	3

Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin diálisis en casos y controles.

Tabla 5 – Regresión de riesgo proporcional de Cox de asociación con fallecimiento o inicio de diálisis (supervivencia sin diálisis)

Variable	HR	p
	(IC 95%)	
Sexo, (hombre =1)	1,855 (1,092-3,151)	0,022
Filtrado glomerular basal, ml/min/1,73 m ²	0,844 (0,774-0,920)	0,000
Proteinuria, g/g de creatinina	1,367 (1,218-1,534)	0,000
Calcio sérico total, mg/dl	0,641 (0,456-0,899)	0,010

HR: hazard ratio o cociente de riesgos instantáneos; IC 95%: intervalos de confianza del 95%.

Variables incluidas en el análisis conjunto pero no seleccionadas para la mejor ecuación predictiva: edad, grupo caso o control, fumador, diabetes mellitus, presión arterial sistólica, fósforo sérico, calcio iónico, PTH, excreción urinaria total de creatinina, tratamiento con diurético, tratamiento con IECA/ARA.

peor evolución combinada (muerte o inicio de diálisis), que se muestran en la **tabla 5**. Además de los variables más esperables (sexo, función renal basal, proteinuria), el calcio sérico total, de nuevo, mostró una asociación positiva con la supervivencia sin diálisis.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la suspensión de un tratamiento con AVD en la ERCA mejora de forma inmediata la función renal estimada y lentifica su progresión. Este cambio de trayectoria evolutiva de la ERC se puede predecir por la calcemia basal: cuanto más elevado sea el calcio sérico

basal más probabilidades de recuperación de la función renal hay.

Tras la suspensión de AVD, no se observaron cambios significativos en la excreción urinaria total de creatinina y no hubo diferencia en la comparación de este parámetro entre casos y controles.

Desde los primeros ensayos clínicos con AVD en pacientes con ERC se observó que este tratamiento se asociaba a un descenso significativo de la función renal cuyo origen no estaba claro^{20,21}, e incluso esta observación también podía ser demostrada en animales de experimentación de forma dosis-dependiente²². No obstante, en algunos otros estudios no se observaba esta caída del filtrado glomerular y sus mismos autores atribuían esta excepción a la moderación de las dosis prescritas de AVD y al seguimiento meticuloso de sus pacientes^{33,34}.

En un intento más reciente por aclarar este preocupante problema, Agarwall et al.²⁸ realizaron un estudio en tan solo 16 pacientes con ERC, la mayoría en estadio 3, que consistía en administrar 2 µg de paricalcitol diarios durante 7 días. Sin embargo, las irregularidades metodológicas de este estudio (número de pacientes, tiempo de estudio y seguimiento), el análisis incompleto de los resultados (¿por qué en unos pacientes sí descendía de manera importante el filtrado glomerular medido por yodotalamato y en otros no?) y una interpretación poco fundamentada (aumento de la producción de creatinina por aumento de la masa muscular) no permiten aclarar suficientemente el tema, aunque este estudio es referencia principal en la literatura.

En los últimos años hemos observado un incremento en la frecuencia de prescripción precoz (ERC estadio 3-4) de AVD entre nuestros pacientes, en muchos casos persiguiendo teóricos beneficios pleiotrópicos. La observación de deterioros inesperados de la función renal en relación temporal con esta prescripción y la consecuente remisión de estos pacientes a la consulta ERCA propició que de forma protocolizada se suspendieran todos los AVD a los incidentes en esta consulta, y se analizara la repercusión sobre la función renal de esta intervención.

En este estudio la mejoría inmediata de la función renal y la progresión más lenta tras la suspensión de AVD comparada con los controles no se pudo explicar por los cambios en la excreción de creatinina. Esta hipótesis es la que proponen algunos autores para atribuir el aumento de la creatinina sérica a un incremento en la generación muscular de creatinina²⁶⁻²⁸. El origen de este aumento de la creatinina tampoco está muy claro y se debería tener en cuenta para su correcta interpretación que la excreción urinaria de creatinina como indicador de la masa magra no es fiable en situaciones en las que el filtrado glomerular oscila (descenso y recuperación) significativamente en poco tiempo, y la excreción de solutos no se encuentra en un estado de equilibrio (*steady state*), como podría haber ocurrido en el experimento de Agarwall et al.²⁸. Tampoco es muy creíble que los AVD puedan tener un efecto anabólico muscular tan rápido y efectivo como para aumentar significativamente la masa muscular y generación de creatinina en una sola semana.

Otra explicación posible podría estar relacionada con un efecto inhibitorio de los AVD sobre la secreción tubular de creatinina²⁷, semejante al que causan otros fármacos, como la

cimetidina o trimetoprima, y que elevan los niveles de creatinina sérica, provocando de esta forma infraestimación del filtrado glomerular por ecuaciones. Este mecanismo podría ayudar a explicar las diferencias que fueron observadas en nuestro estudio entre el filtrado glomerular estimado y el medido por aclaramientos combinados de creatinina y urea, que estrecharon la significación de los cambios de la función renal entre casos y controles.

¿Qué otras hipótesis podrían explicar los cambios de función renal asociados a los AVD en la ERCA? Según los resultados de nuestro estudio, el nivel sérico de calcio total se relacionó muy significativamente con la recuperación de la función renal.

Un aumento de la calcemia y la calciuria pueden estimular el receptor sensible al calcio, situado a nivel tubular renal en la rama ascendente del asa de Henle, y este estímulo provoca un efecto semejante al de un diurético de asa (aumento de la excreción urinaria de sodio, cloro, calcio y magnesio)³⁵. Así, un efecto de depleción de volumen (diurético) vinculado a un aumento de la calcemia podría ayudar a explicar el descenso reversible del filtrado glomerular asociado a AVD.

Otra hipótesis estaría en relación con el efecto de los AVD sobre la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)³⁶. Mientras que esta inhibición podría ser útil para reducir la proteinuria¹⁻⁴, al mismo tiempo también podría ser causante de una disminución del filtrado glomerular por bajada de la presión tanto en el capilar glomerular como en la circulación posglomerular, que puede ser más intensa aún si el paciente estuviera siendo tratado con otros fármacos anti-SRAA o diuréticos, como ocurre en la mayoría de estos pacientes. El efecto negativo del doble bloqueo farmacológico del SRAA sobre el deterioro y la progresión de la ERC ya ha sido descrito en otros estudios^{37,38}.

La administración farmacológica de AVD puede provocar incrementos significativos de FGF23³⁹. Se ha observado una asociación entre niveles elevados de FGF23 y una progresión más rápida de la ERC³⁹. Aunque en el presente estudio no se midieron las concentraciones de FGF23, sería interesante descartar su mediación en futuros estudios sobre los efectos de los AVD sobre la función renal.

Por último, la hipótesis de una relación entre el control del hiperparatiroidismo por sí mismo y el descenso de la función renal en aquellos tratados con AVD también debe ser considerada. Esta relación clínica es bien conocida en los trasplantados renales que presentan deterioros muy significativos del filtrado glomerular cuando se revierte un hiperparatiroidismo terciario mediante paratiroidectomía⁴⁰⁻⁴³. Parte de este deterioro se ha atribuido a la prescripción de AVD en el postoperatorio⁴¹, aunque el origen de este fenómeno es hasta el momento desconocido y se especula con el efecto de la PTH sobre la regulación de la perfusión renal y del filtrado glomerular^{41,42}.

Una consecuencia práctica derivada de los resultados del presente estudio es la posibilidad de modificar o influir en la velocidad de progresión en los estadios avanzados de la ERC sopesando los riesgos-beneficios de la prescripción de un tratamiento con AVD. La suspensión de esta medicación podría lentificar la progresión de la insuficiencia renal avanzada y permitir periodos más prolongados de supervivencia sin diálisis.

Sin embargo, este estudio tampoco debe interpretarse como un alegato contra el uso de los AVD en la ERCA. Estos fármacos son la base terapéutica fundamental para el control del hiperparatiroidismo secundario, aunque su indicación basada en sus efectos pleiotrópicos debería fundamentarse con evidencias clínicas más sólidas.

Las recomendaciones que nos permitimos proponer para evitar que un tratamiento con AVD provoque efectos indeseables en el curso clínico de la ERC en estadios avanzados son: 1. Actualizar y flexibilizar los valores objetivo de PTH en la ERCA que se presentan en las actuales guías clínicas. 2. No iniciar ningún tratamiento con AVD si no existe un control adecuado del fósforo sérico. 3. Las dosis de AVD al inicio del tratamiento deben ser menores que las que se prescriben de forma habitual en pacientes ya en diálisis. 4. Una vez iniciado un tratamiento con AVD, los controles analíticos deben ser frecuentes (2-3 meses), ajustando las dosis según respuesta y efectos secundarios esperables (hipercalcemia, hiperfosforemia, etc.). 5. En caso de caída inesperadamente rápida de la función renal, suspender los AVD y comprobar la recuperación del filtrado glomerular a corto plazo. 6. También podría ser útil incluir marcadores alternativos a la creatinina como estimadores del filtrado glomerular (por ejemplo, cistatina C).

Este estudio tiene limitaciones. Debido a su diseño retrospectivo, no se pueden establecer relaciones causales firmes. Además de las diferencias ya comentadas entre casos y controles, podrían existir otros factores de confusión no tenidos en cuenta en el análisis e interpretación de los resultados.

En el proceso de selección de controles hubo algún problema con la distribución de las etiologías de la ERC. Aunque no existió ninguna diferencia estadísticamente significativa, en los casos hubo un mayor número de poliquistosis renal y en los controles, de diabetes mellitus. Esta disparidad podría estar justificada por la diferente propensión a desarrollar hiperparatiroidismo secundario —menor en pacientes diabéticos⁴⁴— y, por tanto, con diferente probabilidad de ser tratado precozmente con AVD. No obstante, ambas etiologías de ERC en sus estadios más avanzados tienen un patrón de progresión similar⁴⁵, por lo que es improbable que este sesgo de selección pudiera influir de forma significativa en la evolución de la función renal.

La medición del filtrado glomerular no se realizó por métodos de máxima fiabilidad (aclaramiento de sustancias exógenas) y, por tanto, los cambios observados podrían no ser reales o estar sujetos a artefacto. No obstante, desde un punto de vista práctico, estos métodos de máxima fiabilidad tampoco se utilizan en la clínica habitual: son la creatinina y las fórmulas de estimación del filtrado glomerular derivadas de su concentración sérica las que se toman como criterio para valorar la progresión de la insuficiencia renal e indicar la necesidad de inicio de diálisis. De este modo, cualquier factor que altere la concentración de creatinina sérica también podría influir en decisiones terapéuticas importantes sobre estos pacientes.

En conclusión, la suspensión de AVD en pacientes con ERCA se asocia con una mejoría significativa e inmediata de la insuficiencia renal estimada y lentifica su progresión. Estos cambios no se relacionan con la excreción urinaria de creatinina y sí con la calcemia basal.

Son necesarios más estudios para establecer los mecanismos por los que los AVD podrían alterar las concentraciones

séricas de creatinina o reducir de forma real el filtrado glomerular, cuyas consecuencias en la ERCA pueden ser más graves (inicio prematuro de diálisis).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:2823-8.
- Pérez-Gómez MV, Ortiz-Ardúan A, Lorenzo-Sellares V. Vitamina D y proteinuria: Revisión crítica de las bases moleculares y de la experiencia clínica. *Nefrología.* 2013;33:716-26.
- De Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: A systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1863-71.
- De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1543-51.
- Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: A downward spiral in kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:715-29.
- Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008;73:163-71.
- Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2010;78:134-9.
- Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int.* 1998;53:1696-705.
- Hirata M, Makibayashi K, Katsumata K, Kusano K, Watanabe T, Fukushima N, et al. 22-Oxacalcitriol prevents progressive glomerulosclerosis without adversely affecting calcium and phosphorus metabolism in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:2132-7.
- Migliori M, Giovannini L, Panichi V, Filippi C, Taccola D, Origlia N, et al. Treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ preserves glomerular slit diaphragm-associated protein expression in experimental glomerulonephritis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18:779-90.
- Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3382-93.
- Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD—the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:175-86.
- Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:674-84.
- Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:337-47.
- Schoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1613-9.
- Naves-Díaz M1, Álvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Rodríguez-Puyol D, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;74:1070-8.
- Tentori F, Albert JM, Young EW, Blayney MJ, Robinson BM, Pisoni RL, et al. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: Findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:963-72.
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006;70:1858-65.
- Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: Vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:840-53.
- Tougaard L, Sorensen E, Brochner-Mortensen J, Christensen MS, Rodbro P, Sorensen AW. Controlled trial of 1alpha-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet.* 1976;1:1044-7.
- Christiansen C, Rødbro P, Christensen MS, Hartnack B, Transbøl I. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet.* 1978;2:700-3.
- Sanai T, Tokumoto M, Hirano T, Okuda S. Different effects of 22-oxacalcitriol and calcitriol on the course of experimental chronic renal failure. *J Lab Clin Med.* 2002;140:242-9.
- Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: A randomized double-blind pilot trial. *Hypertension.* 2008;52:249-55.
- De Boer IH, Sachs M, Hoofnagle AN, Utzschneider KM, Kahn SE, Kestenbaum B, et al. Paricalcitol does not improve glucose metabolism in patients with stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:323-30.
- Liu LJ, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Zhang H, Wang HY. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:67-74.
- Bertoli M, Luisetto G, Ruffatti A, Urso M, Romagnoli G. Renal function during calcitriol therapy in chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1990;33:98-102.
- Perez A, Raab R, Chen TC, Turner A, Holick MF. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;134:1070-8.
- Agarwal R, Hynson JE, Hecht TJ, Light RP, Sinha AD. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2011;80:1073-9.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
- Brøchner-Mortensen J, Freund LG. Reliability of routine clearance methods for assessment of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 1981;41:91-7.
- Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1985;27:58-65.
- Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froissart M, Navis G, et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: The CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:184-91.
- Baker LR, Abrams L, Roe CJ, Faugere MC, Fanti P, Subayti Y, et al. 1,25(OH)₂D₃ administration in moderate renal failure: A prospective double-blind trial. *Kidney Int.* 1989;35:661-9.

34. Hymes LC, Warshaw BL. Vitamin D replacement therapy and renal function. Calcitriol v dihydrotachysterol. *Am J Dis Child*. 1984;138:1125-8.
35. Toka HR, Pollak MR, Houillier P. Calcium sensing in the renal tubule. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30:317-26.
36. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110:229-38.
37. Frimodt-Møller M, Høj Nielsen A, Strandgaard S, Kamper AL. Feasibility of combined treatment with enalapril and candesartan in advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:842-7.
38. Mann JF, Tobe S, Teo KK, Yusuf S. Is therapy of people with chronic kidney disease ONTARGET? *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:42-4.
39. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82:737-47.
40. García A, Mazuecos A, García T, González P, Ceballos M, Rivero M. Effect of parathyroidectomy on renal graft function. *Transplant Proc*. 2005;37:1459-61.
41. 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.
42. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:584-91.
43. Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, Samavedi S, von Visger J, Nori U, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function. *Clin Transplant*. 2013;27:397-402.
44. Vincenti F, Arnaud SB, Recker R, Genant H, Amend WJ Jr, Feduska NJ, et al. Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. *Kidney Int*. 1984;25:677-82.
45. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997;51:1908-19.