



## Guía de práctica clínica

### Consenso metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo III. 25 hidroxi-vitamina D y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica estadio 3-5

Adriana Peñalba \*, Alberto Alles, Adriana Aralde, Roxana Carreras, Elisa Del-Valle, Mariano Forrester, Cecilia Mengarelli, Armando Negri, Guillermo Rosa-Diez, Silvia Tirado, Luis Urtiaga, Eduardo Slatopolsky, Jorge B. Cannata-Andia y Víctor Lorenzo-Sellares

Grupo de Metabolismo Óseo y Mineral, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### *Historia del artículo:*

Recibido el 1 de junio de 2010

Aceptado el 2 de julio de 2010

On-line el 16 de octubre de 2010

##### *Palabras clave:*

Guía práctica clínica

Metabolismo óseo mineral

Sociedad científica

Argentina

Enfermedad renal crónica

Hiperfosfatemia

Hiperparatiroidismo secundario

25-hidroxi-vitamina D

Tratamiento

#### RESUMEN

El grupo de metabolismo óseo y mineral de la Sociedad Argentina de Nefrología ([www.san.org](http://www.san.org)) ha elaborado un consenso para ayudar al nefrólogo en el manejo del metabolismo mineral del paciente con enfermedad renal crónica, adaptándolo a la realidad de Argentina. Hemos tenido en cuenta las nuevas definiciones y el sistema de clasificación más integrado que recientemente propuso la Fundación Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). En este manuscrito se desarrolla el capítulo tercero sobre el valor de la 25 hidroxi-vitamina D y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica estadio 3-5.

© 2010 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### **Consensus on bone and mineral metabolism. Argentine Society of Nephrology. 2010 Version. Chapter III. 25 Hydroxy-vitamin D and the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease stages 3-5**

#### ABSTRACT

The bone and mineral metabolism group of the Argentine Society of Nephrology ([www.san.org](http://www.san.org)) have drawn up a consensus to help nephrologists in the management of mineral metabolism in patients with chronic kidney disease in the Argentine context. The new definitions and the more integrated system recently proposed by the Kidney Disease - Improving Global Outcomes Foundation have been taken into account. This article discusses the value of 25-hydroxy-vitamin D and the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease stages 3-5.

© 2010 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

##### *Keywords:*

Clinical practice guideline

Bone mineral metabolism

Scientific society

Argentina

Chronic kidney disease

Hyperphosphatemia

Secondary hyperparathyroidism

25-hydroxy-vitamin D

Treatment

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [apenialba@arnet.com.ar](mailto:apenialba@arnet.com.ar) (A. Peñalba).

## 25 hidroxi-vitamina D y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica estadio 3-5

1. En los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4, es recomendable efectuar al menos una determinación basal de 25(OH) D<sub>3</sub>. Obligatoriamente en los casos en que los valores de PTH sean mayores que los deseables para ese estadio de ERC.
2. Los niveles adecuados de 25(OH)D<sub>3</sub> en cualquier estadio de la ERC deben ser superiores a 30 ng/ml.
3. Debe iniciarse tratamiento de reposición con vitamina D nativa si los valores séricos son inferiores a 30 ng/ml (insuficiencia).
4. Podría iniciarse tratamiento aún sin conocer las concentraciones séricas de 25(OH) D<sub>3</sub> en grupos seleccionados de pacientes: añosos, diabéticos, mal nutridos, baja exposición al sol.
5. Cuando los niveles de PTHi se encuentran por encima del límite superior del ensayo, en forma persistente o con un incremento progresivo, o luego de haber corregido los factores que lo eleven (hiperfosfatemia, hipocalcemia o deficiencia de 25(OH)D<sub>3</sub>) debe iniciarse tratamiento con calcitriol o análogos. La dosis de inicio recomendada del activador del receptor de vitamina D es:

### Estadio 3

1,25 Vitamina D	Calcitriol	0,25 mcg/d
Análogos vitamina D	Doxercalciferol 0,5-1 mcg/d	Paricalcitol 1 mcg/24 h

### Estadio 4

1-25 Vitamina D	Calcitriol	0,5 mcg/48 h
Análogos vitamina D	Doxercalciferol	0,5-1 mcg/d Paricalcitol 1 mcg/d o 2 mcg/3 x sem

### Racional (Discusión)

Los niveles séricos de 25(OH) D<sub>3</sub> son un marcador muy bueno de los depósitos corporales de 25(OH)D<sub>3</sub>. Del 20 al 90% de la población «sana» de EE.UU. y Europa tiene deficiencia (< 10-15 ng/ml) o insuficiencia (< 20-30 ng/ml)<sup>1-2</sup>. En Argentina el problema no es menor: el valor promedio de 25(OH)D<sub>3</sub> en toda la geografía del país, en invierno, en adultos mayores ambulatorios sanos es 17,4 ng/ml<sup>3</sup>.

Dicho problema es mayor en regiones de Argentina con menor exposición al sol (Sur), pero ninguna región está exenta, existiendo grupos sociales (personas mayores con dificultad para salir del hogar, clases sociales bajas con alimentación insuficiente) y niños, que son más vulnerables<sup>4</sup>.

En síntesis: hay una alta incidencia (del 52 al 82%) de personas con niveles de insuficiencia (< 30 ng/ml) y solamente de un 2 al 17% de la población con niveles deseables (> 30 ng/ml).

En la ERC se añaden otras causas de déficit:

- a) menor exposición solar;
- b) menor ingesta de alimentos ricos en vitamina D<sup>5</sup>;
- c) menor síntesis endógena de vitamina D en la piel<sup>6</sup>;
- d) diabetes.

Esto se pone de manifiesto ya con tasa de filtrado glomerular estimada de 50-59 ml/min<sup>7</sup>. Existe déficit o insuficiencia de vitamina D en el 70% de los pacientes ERC estadios 3 y 4, en el 90% de los pacientes en HD y en DP y en el 70% de los pacientes con trasplante renal funcionante<sup>8-12</sup>.

Además, incluso en personas sanas, los niveles reducidos de 25(OH)D<sub>3</sub> se asocian a un aumento de los valores de PTH, a menor densidad ósea y mayor riesgo de fracturas<sup>13</sup>.

Lo mismo ocurre precozmente en la ERC, siendo ya detectable en estadio 3. La 25(OH)D<sub>3</sub> es el sustrato para la producción de calcitriol y su déficit se asocia a la progresión y a la severidad del hiperparatiroidismo secundario<sup>14</sup>.

Pero también se ha visto que los niveles plasmáticos de 25(OH) D<sub>3</sub> podrían ser un factor predictivo independiente de progresión en la ERC y de mortalidad, tanto en estadios precoces de la ERC, como en pacientes incidentes en hemodiálisis<sup>15,16</sup>.

En cuanto a los efectos pleiotrópicos de la vitamina D, hay que considerar aquellos relacionados con la fibrosis intersticial, su rol en los procesos inflamatorios y en el control de factores de riesgo para la albuminuria (SRAA, efecto antiproliferativo, etc.)<sup>17</sup>. Todos ellos factores implicados en la progresión de la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular<sup>18</sup>. Por lo tanto, debería conocerse el nivel sérico de 25(OH)D<sub>3</sub> e iniciar el tratamiento adecuado, no solo para lograr niveles óptimos, sino también para obtener los efectos pleiotrópicos de la vitamina D.

Ahora bien, si no se cuenta con los medios para hacerlo, y en vista de la altísima incidencia de valores en niveles de insuficiencia y/o déficit en esta población, también documentado en Argentina, podría prescindirse del mismo en caso de decidirse a comenzar un tratamiento, especialmente en pacientes añosos, niños, diabéticos, mal nutridos, baja exposición al sol, etc., es decir, el perfil de gran número de los pacientes con ERC.

Debe estarse alerta sobre la posibilidad, muy poco frecuente, de desarrollar hipercalcemia, monitorizando la calcemia cada 3 meses en pacientes en tratamiento con vitamina D<sup>7</sup>.

Es importante la prevención de la deficiencia o insuficiencia de vitamina D en todos los pacientes con IRC, con una dosis de 800 UI/día para los mayores de 60 años y de 400 UI/ día en adultos jóvenes.

En casos de niveles bajos documentados de vitamina D, las dosis indicadas varían según los niveles séricos de 25(OH)D<sub>3</sub>, desde los 50.000 UI/semana de «carga» durante 1 mes en los casos de déficit severo (5-15 pg/ml) hasta los 50.000 UI/mes en los casos de deficiencia (16-30 pg/ml), con continuación de dicha dosis mensualmente en ambos casos por un período nunca menor a 6 meses.

De constatarse la repleción de los niveles de vitamina D, puede continuar el tratamiento en forma continuada con un preparado multivitamínico que contenga vitamina D, con monitoreos anuales de 25(OH)D<sub>3</sub> sérico.

El efecto del tratamiento con Vitamina D sobre los valores elevados de PTH en la ERC parece alcanzar solamente a aquellos que se hallan en estadio 3, no logrando dicho efecto en pacientes con estadio 4, en los cuales no se constata disminución de la misma<sup>19-20</sup>. Hay razones para pensar que esta falta de efecto en este estadio se debe a la administración intermitente del mismo y que podría ser adecuado la administración más frecuente y en dosis más pequeñas para conseguir este efecto<sup>21</sup>.

Para facilitar los esquemas y dosis de tratamiento, en nuestro país existen varios preparados comerciales de ergocalciferol, todos en forma de gotas:

Ostelin potencia 100 × 10 ml 1 gota = 400 UI

Raquiferol gotas × 4 ml : 1 gota = 2.500 UI

Como decíamos, en el estadio 4 de ERC puede ser necesario administrar concomitantemente calcitriol o análogos de la vitamina D, al no disminuir los valores de PTH cuando se administra solamente vitamina D<sup>19,20</sup>.

Los datos sobre los beneficios del tratamiento con ARVD en estadio 3-5 incluyen mejoría del hiperparatiroidismo en la histología ósea, aumento en la densidad mineral ósea y descenso en los valores de PTH<sup>23-25</sup>. El tratamiento con calcitriol en pacientes con estadio 3 de ERC mostró luego de 2 años una mejoría significativa en la biopsia ósea y un enlentecimiento de la pérdida de masa ósea, con una reducción de los niveles de PTH al año del 35% y 42% a los 2 años<sup>22</sup>. Además, el calcitriol controla su propio metabolismo y evita que se pierdan sus receptores ARVD, por lo que la respuesta de la glándula paratiroides a calcitriol se mantiene intacta. También mantiene la densidad del receptor de megalina localizado en las células tubulares renales, que se encarga de internalizar la 25(OH) D<sub>3</sub> dentro de dicha célula, materia prima para la generación renal de calcitriol<sup>22</sup>. Recientemente se ha publicado que los pacientes en estadio 3-4 de ERC que recibieron tratamiento con calcitriol presentaron un riesgo de muerte 26% más bajo que los que no recibieron tratamiento con calcitriol, y por lo tanto mayor sobrevida<sup>26</sup>. La dosis varía en estadio 3-4 entre 0,25 y 0,5 mcg/d.

Otra alternativa de tratamiento son los análogos de la vitamina D: doxercalciferol y paricalcitol. La ventaja de los análogos es que poseen diferente afinidad sobre el receptor de vitamina D, a nivel de células paratiroides, en los osteoblastos, células de pared intestinal y células musculares lisas vasculares. La consecuencia es que producen menos hipercalcemia e hiperosfatemia que el calcitriol.

El doxercalciferol es seguro y efectivo en controlar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3-4. Así se observó que a una dosis de mantenimiento  $1,62 \pm 0,2$  ug/d, el doxercalciferol administrado durante 24 meses redujo un 46% los niveles de PTH y no hubo diferencias en el calcio sérico, fósforo, calcio urinario o incidencia de hipercalcemia o cambios en el FG comparado con el grupo placebo. La dosis recomendada de doxercalciferol en estadio 3-4 es de 0,5 a 1 mcg/d<sup>27,28</sup>.

El paricalcitol administrado por vía oral, ya sea en forma trisemanal o en forma diaria, también es seguro y efectivo en pacientes con ERC estadio 3 y 4. La dosis semanal promedio utilizada en las dos frecuencias de administración (trisemanal y diaria) fue  $9,5 \pm 3,8$  ug. En 3 estudios llevados a cabo en pacientes con estas características, se observó una disminución del 30% en los valores de PTH en el 91% de los pacientes tratados. No hubo diferencias con el grupo placebo en cuanto a incidencia de hipercalcemia, hiperosfatemia y producto fosfocalcico. Tampoco se observaron diferencias en la excreción urinaria de calcio y fósforo o deterioro de función renal entre ambos grupos<sup>29</sup>. El paricalcitol oral actualmente se encuentra disponible en nuestro país.

Por lo tanto, se observó que el paricalcitol cápsulas y el doxercalciferol fueron bien tolerados y disminuyeron los niveles de PTH con mínimo impacto sobre el calcio, fósforo y la función renal en pacientes con ERC estadio 3 y 4.

La combinación de PTH elevada y el descenso de 1,25 (OH) vitamina D<sub>3</sub> en los pacientes en predialisis da como resultado un alto recambio y pérdida ósea, y el tratamiento con vitamina D no solo desciende los niveles de PTH, sino que promueve el retorno a la normalidad del recambio óseo<sup>30-32</sup>. Además, la activación del receptor de vitamina D puede mejorar o detener la enfermedad cardiovascular a través de disminuir los niveles de renina plasmática, descenso del péptido natriurético atrial disminuyendo la hipertrofia de miocardio, las calcificaciones vasculares y mejorando la disfunción del ventrículo izquierdo<sup>33-38</sup>.

Por lo tanto, es de vital importancia el tratamiento temprano del hiperparatiroidismo secundario en la ERC para disminuir el crecimiento de la glándula paratiroides y mantener los niveles de PTH cercano a lo normal, en un esfuerzo no solo de prevenir la

pérdida ósea y la progresión de la hiperplasia paratíroides, si no también, para disminuir los efectos deletéreos del hiperparatiroidismo sobre la función cardiovascular.

### Preguntas de importancia clínica

- 1) ¿Es conveniente monitorizar los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> sérico en los pacientes con ERC?
- 2) ¿En qué pacientes con ERC debe suplementarse con vitamina D?
- 3) ¿Cómo hacer el tratamiento de los aumentos de PTH en estadio 3 y 4 de ERC?

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A todos los socios de la Sociedad Argentina de Nefrología que participaron con sus opiniones a través de la encuesta.

A las autoridades de la Sociedad Argentina de Nefrología\*, siendo Presidente: Dr Walter Douthat.

Al Dr. Julen Ocharan-Corcuera, por su publicación en esta revista.

#### \*COMISION DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE NEFROLOGÍA

Presidente: Dr. Walter Douthat  
Secretario: Dr. Claudio Mascheroni  
Tesorero: Dr. Juan José Di Bernardo

#### Vocales

##### Buenos Aires:

Dr. Bruno Lococo  
Dra. Mónica Calvo  
Dr. Heriberto Demicheli  
Dr. Helio Geandet  
Dra. Mirta López  
Dra. Sandra Mendez  
Dra. Silvia Russomando  
Dr. Daniel D'Errico  
Dr. Rodolfo Piscitelli  
Dra. María Inés Marone  
Dr. Eduardo Sanguinetti

##### Mendoza

Dr. Jose Ascar  
Dr. Carlos Abate

##### Nordeste

Dr. Marcelo Ferreyra  
Dr. Raul Morales

##### Noroeste:

Dr. Norberto Gomez

#### Vocales suplentes

##### Buenos Aires:

Dra. Olga Guardia

##### Catamarca

Dr. Segundo Fernández  
Dr. Carlos Abate

##### Córdoba

Dr. Sergio Boni  
Dr. Nestor García  
Dr. Marcelo Orías

##### Entre Ríos

Dr. Eugenio Bernhardt

##### Norpatagonia

Dra. Beatriz Rizzo

##### Salta

Dra. Nora Marcheta

##### San Juan

Dr. Hugo Ramirez

##### Santa Fe

Dr. Alberto Alles  
Dra. Sara Muhamad

##### Noroeste

Dra. Mariela Sal

### Bibliografía

1. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3215-24.
2. Kinyamu HK, Gallagher JE, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. FERUM vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free living women and in women living in nursery homes. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:790-7.
3. Plantelech L. Mapa de Hipovitaminosis D en Argentina. *Actual Osteol*. 2005;1: 11-15.

4. Plantalech L, Olivieri B, Bagur A, Wittich AC, Rovai E, Pusiol E, et al. Elevada incidencia de insuficiencia de Vit D en adultos sanos mayores de 65 años en diferentes regiones de la Argentina. *Actual Osteol.* 2005;1:40-6.
5. Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int.* 1973;3:264-72.
6. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int.* 1987;32:912-29.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1-201.
8. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martín KJ. Vit.D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol.* 2004;24:503.
9. La Clair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:1026-33.
10. Saab G, Young DO, Gincherman Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of Vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2007;105:132-8.
11. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failures patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2006;66:247-55.
12. Boudville NC, Hodzman AB. Renal function and 25 hydroxivitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2621-4.
13. Khaw MF, Smeyd MJ, Compston J. Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxivitamin D concentration in middle aged women. *Br Med J.* 1992;305:373-6.
14. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxivitamin D cut-off levels. *Kidney Int.* 2003(Suppl);85:S44-8.
15. Ravani P, Malberti P, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patients outcome in chronic kidney disease. *Kid Int.* 2009;75:88-95.
16. Wolf M, Shah A, Gutiérrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kid Int.* 2007;72:1004-13.
17. De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25 hydroxy vitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2007;50:69-77.
18. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167:1730-7.
19. Al-Aly Z, Qazi RA, González EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in Serum 25-Hydroxivitamin D and Plasma Intact PTH levels following treatment with Ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:59-68.
20. Zisman A, Hristova M, Ho T, Sprague S. Impact of Ergocalciferol treatment of Vitamin D deficiency on Serum Parathyroid Hormone concentrations in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2007;27:36-43.
21. Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV y V (no en diálisis). *Guías SEN. Nefrología,* 2008; (Supl. 3): 67-78.
22. Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F. Calcitriol and Calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl.* 1994;9:1595-9.
23. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kid Dis.* 2003;42(Suppl. 3):S1.
24. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Disturbio Mineral e Osseu na Doença Renal Crônica. 2008. Disponível em: <http://www.sbn.org>.
25. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrologia* Vol 28 suplemento, 2008.
26. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of Oral Calcitriol with Improved Survival in Non-dialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1613-9.
27. Coburn JW, Maung Hla M, Elangovan L, Germain M, Lindberg JS, Sprague SM, et al. Doxercalciferol Safely Suppresses PTH Levels in Patients With Secondary. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:877-90.
28. Coburn JW, Maung Hla M. Use of Active Vitamin D sterols in Patients with Chronic kidney Disease, Stage 3 and 4. *Kid Int.* 2003;63(Supl. 85):S49-53.
29. Coyne D, Acharya M, Ping Q, Abboud H, Battie D, Rosansky S, et al. Paricalcitol Capsule for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 CKD. *Am J Kid Dis.* 2006;47:263-76.
30. Address DL. Vitamin D in chronic Kidney disease: A systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kid Int.* 2006;69:33-43.
31. Hamdy NA, Beneton MN. Effect of calcidiol on the natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ.* 1995;310:358-63.
32. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Kid Int.* 1999;56:1084-93.
33. Li YC, Kong J, Wei M. 1,25 dihydroxyvitamin D is a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229-38.
34. Xiang W, Kong J, Chen S. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac rennin-angiotensin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;228:124-32.
35. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner D. 1,25 (OH) vitamin D 3 and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest.* 1996;97:1577-88.
36. Miyachi T, Fujimori A, Maeda S. Chronic administration of an endothelin-A receptor antagonist improves exercise capacity in rats with myocardial infarction-induced congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44: S64-7.
37. Murray DB, Gardner JD, Brower GL, Janicci JS. Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation and myocardial remodeling in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H22295-9.
38. Essalihi R, Quellete V, Hao Dao H. Phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells during medial arterial calcification: a role for endothelin? *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:S147-50.