

# Regresión de la calcificación vascular en un paciente tratado con cinacalcet: informe de un caso

M. Salgueira, A.I. Martínez, J.A. Milán

Servicio de Nefrología. Área Hospitalaria Virgen Macarena. Sevilla

Nefrología 2011;31(5):602-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.May.10869

## RESUMEN

El propósito de este informe de caso es describir la regresión de las calcificaciones vasculares (CV) en una paciente con hiperparatiroidismo secundario (HPTS) tras añadir cinacalcet a su tratamiento. Presentamos un caso clínico de una mujer de 48 años de edad con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía túbulo-intersticial, tratada con hemodiálisis (HD) de larga duración y sometida a dos trasplantes renales con trasplantectomías. La paciente presentaba HPTS grave causado por la hipertrofia de la glándula paratiroidea; la radiología mostró signos de CV en las arterias radiales e interdigitales y la mamografía, CV lineales múltiples en ambas mamas. Se añadió cinacalcet al tratamiento previo con derivados de la vitamina D y agentes quelantes del fósforo, lo que dio como resultado un buen control del metabolismo mineral. La radiología mostró que las calcificaciones de la arteria interdigital habían desaparecido y que el hueso presentaba un aspecto más estructurado. La mamografía también mostró una regresión de las CV. En conclusión, cinacalcet puede tener potencial para la regresión de las CV en pacientes con HPTS.

**Palabras clave:** Calcificación vascular. Cinacalcet. Mamografía. Hiperparatiroidismo secundario. Insuficiencia renal crónica.

## *Regression of vascular calcification in a patient treated with cinacalcet: A case report*

### **ABSTRACT**

*The purpose of this case report is to describe the regression of vascular calcifications (VC) in a patient with secondary hyperparathyroidism (SHPT) after having added cinacalcet to her treatment. We present the clinical case of a 48-year-old woman with chronic renal failure secondary to tubulointerstitial disease. She was being treated with long-term haemodialysis (HD) and underwent two kidney transplants with transplantectomies. The patient presented with severe SHPT caused by parathyroid gland hypertrophy. The radiology test showed signs of VC in the radial and interdigital arteries, and VC in a linear arrangement were observed in both breasts on the mammography. Cinacalcet was added to her treatment with vitamin D derivatives and phosphate-binding agents, which resulted in a good control of mineral metabolism. The radiology test showed that the calcification in the interdigital artery had disappeared and that the bone appeared to be more structured. The mammography also showed regression of the VC. To conclude, cinacalcet may have potential for regression of VC in patients with SHPT.*

**Keywords:** Vascular calcification. Cinacalcet. Mammography. Secondary hyperparathyroidism. Chronic kidney disease.

## INTRODUCCIÓN

La presencia de calcificaciones vasculares (CV) se ha asociado tradicionalmente con la enfermedad renal crónica (ERC); sin embargo, hasta hace pocos años se consideraba un fenómeno pasivo al que se le atribuía poca importancia clínica. En la última década diversos estudios epidemiológicos han identificado la calcificación vascular como un factor pronós-

tico independiente de mortalidad cardiovascular, tanto en la población general como en la población urémica<sup>1-5</sup>.

Aunque los mecanismos etiopatogénicos de la CV no se conocen con precisión y son múltiples los factores relacionados con su aparición, las alteraciones del metabolismo mineral son factores claves de este proceso. Hiperfosfatemia, tratamiento con vitamina D, sobredosis de sales de calcio, episodios de hipercalcemia, alteraciones en el remodelado óseo, etc., son causantes directos de la importante carga de CV que sufren los pacientes con problemas renales<sup>1-6</sup>.

**Correspondencia:** M. Salgueira

Servicio de Nefrología. Área Hospitalaria Virgen Macarena.  
Avda. Dr. Fedriani, 3. 41071 Sevilla.  
msalgueira@yahoo.es

Hasta ahora, las CV se han considerado un proceso irreversible, y el esfuerzo del nefrólogo se ha encaminado a enlenteceer la progresión de las mismas<sup>6,7</sup>. Aunque la regresión es improbable, la utilización de las alternativas terapéuticas surgidas en los últimos años y el adecuado control conseguido del hiperparatiroidismo (HPTS) han generado expectativas en este sentido.

La calcificación de la arteria mamaria detectada en la mamografía es una prueba de enfermedad vascular aterosclerótica generalizada, tanto en la población general como en los pacientes diabéticos. La mamografía es una técnica diagnóstica que ofrece una alta sensibilidad para la caracterización de calcificaciones, incluidas las CV, y puede ser una herramienta potencialmente útil para el diagnóstico de CV en mujeres con ERC<sup>8</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 48 años de edad con insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía túbulo-intersticial. La paciente había recibido tratamiento de sustitución con HD de larga duración y había sido sometida a dos trasplantes renales con trasplanteomías: el primero fue debido a un rechazo humoral agudo y el segundo debido a un rechazo humoral y vascular agudo. Retomó el tratamiento de hemodiálisis en marzo de 2005.

Los valores séricos de la hormona paratiroidea intacta (iPTH) fueron altos de forma intermitente. Previamente, la paciente había sido tratada con calcitriol durante períodos cortos de tiempo, ya que la administración provocó hipercalcemia e hiperfosfatemia.

En enero de 2006, presentó HPTS grave (con niveles más elevados de iPTH que los presentados en los meses anteriores). La ecografía paratiroidea reveló una imagen seudonodular hiperecogénica en la zona posteromedial del lóbulo tiroideo izquierdo, que era compatible con una hipertrofia de la glándula paratiroidea. Una serie radiológica mostró signos de hiperparatiroidismo en los huesos de ambas manos y muñecas y CV en las arterias radiales e interdigitales. En la mamografía se observaron múltiples CV lineales en ambas mamas (figuras 1A, 2A, 3A y 4A; imágenes de las manos y de las glándulas mamarias en 2006).

La paciente fue tratada únicamente con carbonato cálcico. Posteriormente, se añadieron a la pauta calcitriol oral y sevelamer (800 mg con las comidas principales), un agente quelante del fosfato (P), y se redujo la dosis de carbonato cálcico. La figura 5 muestra los niveles de Ca, P y iPTH sérica. La hiperfosforemia se logró controlar tras dos meses de tratamiento, y el nivel del producto Ca-P fue adecuado, pero los niveles de iPTH aumentaron hasta los 734 pg/ml, por lo que se cambió el tratamiento. Se substituyó el

calcitriol oral por 30 mg de cinacalcet oral una vez al día y alfacalcidol intravenoso (2 µg) inmediatamente después de la hemodiálisis. Las dosis de carbonato cálcico y sevelamer no se modificaron.

Dos meses después, la dosis del calcimimético se redujo debido a los niveles de hipocalcemia (7,6 mg/dl). Se mantuvo el tratamiento con vitamina D intravenosa y carbonato cálcico, y se cambió el calcio del dializado de 2,5 a 3 mEq/l.

Durante los seis meses siguientes, los niveles de todos los parámetros se mantuvieron dentro del intervalo recomendado por las directrices KDOQI. En noviembre de 2006 se observaron una supresión excesiva de la iPTH (138 pg/ml) y una hipercalcemia potencial (9,4 mg/dl), por lo que se suspendió el tratamiento con carbonato cálcico y alfacalcidol. En enero de 2007 se continuó con el tratamiento con sevelamer (800 mg con las comidas principales) y una dosis semanal mínima de calcimimético (30 mg de cinacalcet los lunes y los viernes), lo que dio como resultado un buen control del metabolismo mineral.

Durante este período, se pudo observar que en la serie radiológica las calcificaciones de la arteria interdigital habían desaparecido y que el hueso presentaba un aspecto más estructurado (figuras 1B y 2B; imagen de la mano, 2007). También la mamografía mostró una regresión de las CV. Las calcificaciones lineales iniciales fueron substituidas por calcificaciones irregulares (figuras 3B y 4B; glándulas mamarias en 2007).

## DISCUSIÓN

La enfermedad metabólica ósea asociada con la ERC (EMO-ERC) se define como un trastorno sistémico progresivo y multifactorial, que incluye el conjunto de alteraciones bioquímicas, anomalías óseas y calcificaciones extraesqueléticas anormales que acontecen en los pacientes con ERC. Cada una de estas complicaciones da como resultado importantes consecuencias clínicas que condicionan, a su vez, una elevada morbimortalidad en los pacientes urémicos<sup>9</sup>.

La presencia de CV altera la estructura y la función vascular, siendo éstas las responsables de la aparición de eventos cardiovasculares potencialmente mortales como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad vascular periférica. Estudios clínicos han mostrado asociación entre la presencia de calcificación en la íntima y/o en la media arterial y mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y global<sup>1-6</sup>.

En consecuencia, en los últimos años, el examen de los pacientes para determinar si presentan CV se ha convertido en parte esencial de la práctica clínica diaria para los nefrólogos. Las directrices KDOQI y las propuestas de KDIGO tienen

como objetivo alcanzar un diagnóstico temprano e individualizar los tratamientos para evitar la aparición de aquéllas o atenuar su progresión, ya que la regresión, una vez establecidas, parece poco probable<sup>7,9-11</sup>.

Los tratamientos tradicionales para el HPTS y los trastornos minerales (una dieta baja en P, agentes quelantes del P basados en sales de calcio y suplementos de vitamina D) no sólo son insuficientes para la mayoría de los pacientes, sino que a menudo han dado como resultado extensas CV. Las concentraciones elevadas de P, Ca y producto Ca-P predisponen a la aparición de CV e incrementan el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos<sup>1-6,9-11</sup>. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento debería ser cumplir los criterios de las guías de práctica clínica en la mayor medida de lo posible, minimizando los efectos adversos.

En nuestra paciente, el uso combinado de cinacalcet con vitamina D normalizó los niveles de Ca, P, producto Ca-P y iPTH y se consiguió mantenerlos en los rangos recomendados.

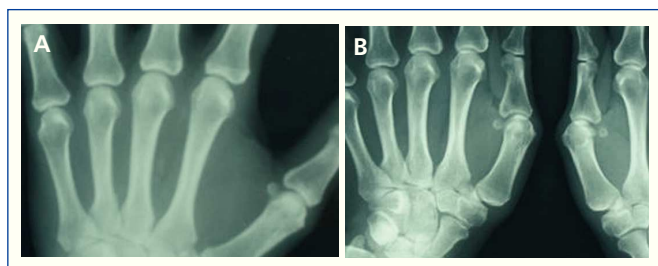
Los diferentes estudios clínicos desarrollados con cinacalcet han puesto de manifiesto su efectividad a la hora de conseguir un adecuado control de las alteraciones bioquímicas asociadas a la EMO-ERC, así como que el tratamiento combinado cinacalcet más vitamina D permite reducir las dosis necesarias de vitamina D disminuyendo, por tanto, sus efectos

secundarios<sup>12-15</sup>. En el caso que presentamos, la combinación de cinacalcet con el tratamiento con vitamina D intravenosa permitió controlar de forma adecuada los niveles de iPTH sin condicionar la aparición de hipercalcemia ni hiperfosforemia. Cuando se administra vitamina D sola, se desarrollan hipercalcemia e hiperfosforemia debido a una mayor absorción intestinal del Ca y el P. En contraste, las concentraciones séricas de Ca y P se reducen con cinacalcet, ya que éste disminuye el flujo desde el hueso como respuesta a las reducciones de la PTH sin una fuente intestinal adicional de mineral<sup>16</sup>. El uso conjunto de ambos fármacos disminuye los efectos indeseables de la vitamina D al contrarrestarse mutuamente e incrementa la inhibición de la secreción de PTH, con lo que se consigue un mejor control de las alteraciones bioquímicas asociadas con la EMO-ERC.

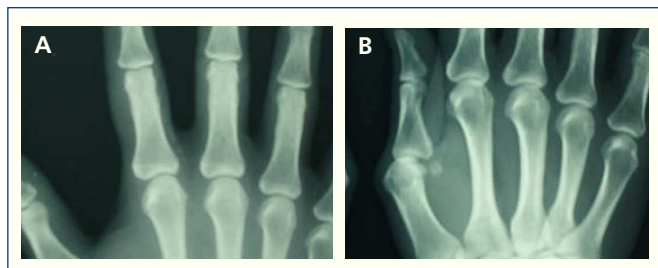
Trabajos experimentales realizados con animales han demostrado que añadir calciomiméticos al tratamiento reduce significativamente la CV en ratas tratadas con calcitriol y paricalcitol, y puede inducir una regresión de la calcificación extraósea. Las ratas urémicas tratadas con calciomiméticos presentan una disminución del grosor de la pared aórtica con un incremento en la expresión de receptores del calcio en la pared de la íntima vascular y atenuación la presencia de CV<sup>17-19</sup>. En humanos este efecto protector del cinacalcet sobre las CV también ha sido publicado en casos clínicos de pacientes con ERC e HPTS, como en el caso que nos ocupa<sup>20,21</sup>.

Los agentes quelantes sin contenido en calcio como sevelamer retrasan el desarrollo de las calcificaciones y mejoran su aspecto, si se comparan con sales cálcicas, y también se han asociado con una reducción de la mortalidad<sup>22-24</sup>. Por otra parte, son muchos los estudios que han mostrado que la ingestión de sales de calcio y la consiguiente acumulación de calcio en el cuerpo se asocia con las CV<sup>1-6,24</sup>. En el caso presentado, se han utilizado ambos quelantes. Es un hecho documentado que el uso de cinacalcet suele asociarse con un incremento en la dosis de carbonato cálcico<sup>25,26</sup>. Las sales de calcio fueron necesarias en esta paciente para controlar la hipocalcemia que indujo inicialmente el tratamiento con cinacalcet. Se puede observar que en los primeros meses la paciente presentó un balance negativo de calcio, que a nuestro entender podría haber sido determinante en la regresión de las CV en este caso. Por tanto, la pauta terapéutica utilizada en esta paciente, sumando efectos sinérgicos y antagónicos de los fármacos empleados, fue altamente eficaz para controlar el HPT y tuvo como resultado la regresión de las CV.

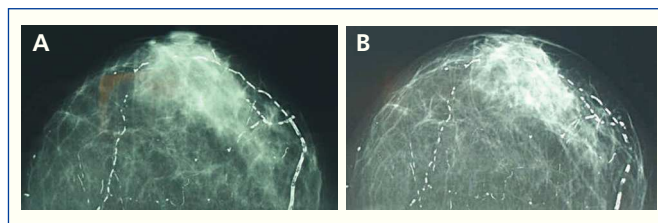
La regresión es evidente en las imágenes mamográficas, en las que se observa cómo la calcificación lineal fue sustituida por zonas más pequeñas de calcificación parcheada e irregular. En las imágenes se pone de manifiesto la claridad con la que puede observarse la presencia de CV en las mamografías, lo que permite realizar un seguimiento preciso de la evolución de las mismas. Es, por tanto, una técnica útil, económica y accesible para el diagnóstico y el seguimiento de las CV en mujeres con ERC<sup>8,27</sup>. La presencia de CV en la mamografía se con-



**Figura 1.** (A) Imagen radiográfica anteroposterior de la mano izquierda en el año 2006. (B) Imagen radiográfica anteroposterior de la mano izquierda en el año 2007.

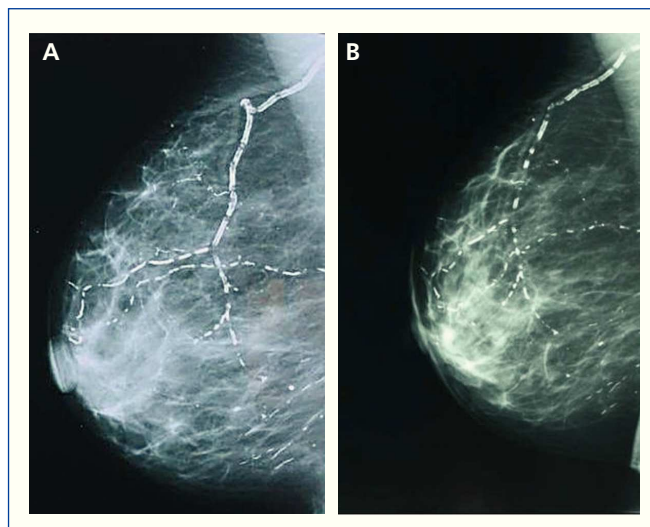


**Figura 2.** (A) Imagen radiográfica anteroposterior de la mano derecha en el año 2006. (B) Imagen radiográfica anteroposterior de la mano derecha en el año 2007.



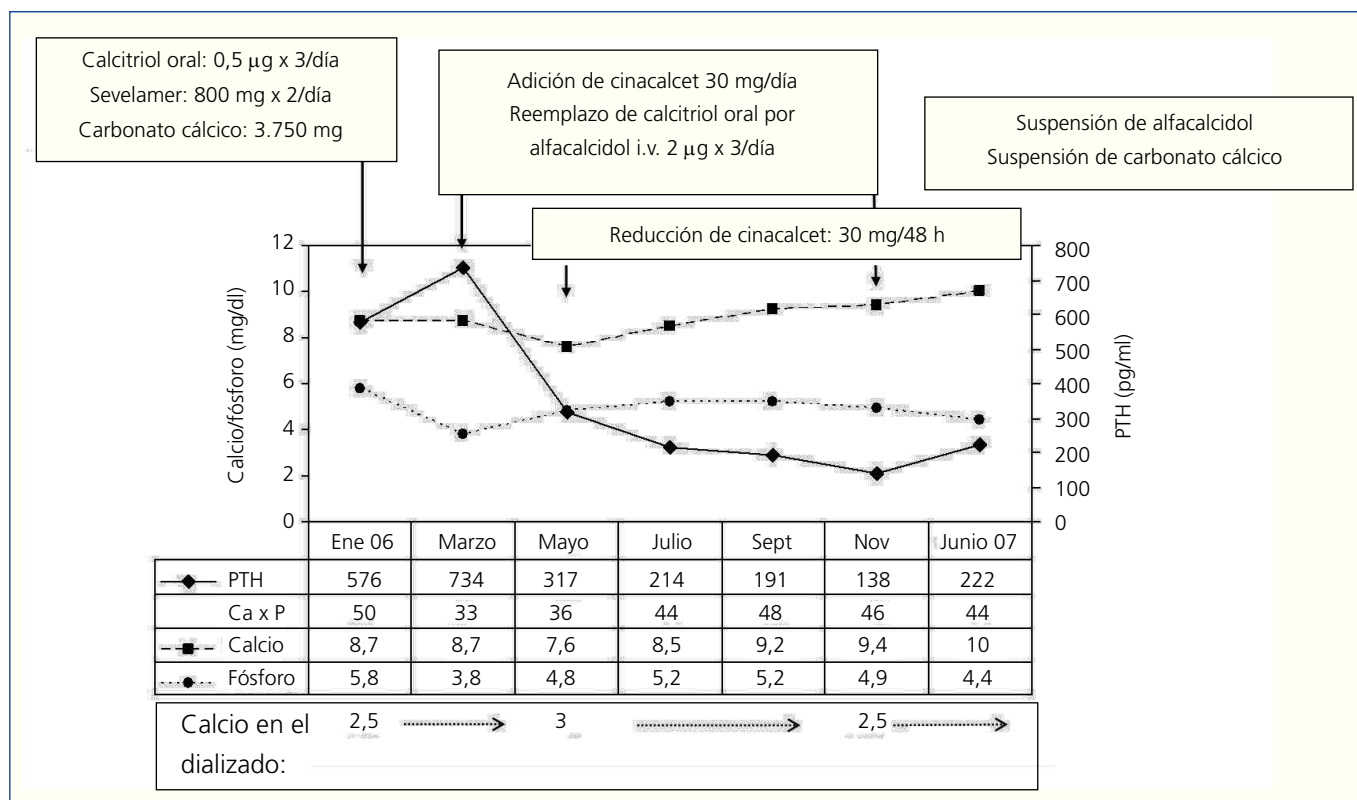
**Figura 3.** (A) Imagen radiográfica anteroposterior de la glándula mamaria en el año 2006. (B) Imagen radiográfica anteroposterior de la glándula mamaria en el año 2007.

sidera un marcador de riesgo cardiovascular en la población general, relacionado con aterosclerosis y diabetes mellitus. Sin embargo, en la población urémica, un estudio recientemente publicado establece la existencia de correlación histológica entre la presencia de CV en la mamografía y la calcificación de la capa media de las arterias<sup>28</sup>. Mientras que la calcificación intimal se relaciona fundamentalmente con ateromatosis e inflamación, la calcificación arterial medial guarda una mayor relación con la ERC y las alteraciones metabólicas asociadas<sup>5</sup>. En el caso que presentamos, al tratarse de una mujer joven sin factores de riesgo cardiovascular añadidos, se podría pensar que la calcificación presente en las arterias mamarias estuviera más en relación con la propia ERC y ser de predominio medial. De ser así, se podría justificar la



**Figura 4.** A) Imagen radiográfica craneocaudal de la mama en el año 2006. (B) Imagen radiográfica craneocaudal de la mama en el año 2007.

regresión observada de la calcificaciones mamarias al controlar de forma adecuada las alteraciones del EMO-ERC, regresión tan difícil de observar en otros pacientes, en quienes CV intimal y medial confluyen como consecuencia de la interacción de otros muchos factores, lo que hace más difícil conseguir el deseado efecto de la regresión.



**Figura 5.** Evolución de los niveles de Ca, P y PTH intacta sérica.



En conclusión, este caso demuestra que el uso de un tratamiento adecuado puede dar como resultado una regresión de las CV, y se pone de manifiesto el potencial efecto beneficioso del calcimimético en su regresión.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and Ca x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):607-17.
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):1014-21.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-42.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-40.
- Goodman WG, London G. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):572-9.
- Drüeke TB, Rosstand SG. Progression of vascular calcification in uraemic patients: can it be stopped? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1365-8.
- Salgueira M, Palma A. Diagnóstico y seguimiento de las calcificaciones vasculares en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2004;24:215-22.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definición, evaluación y clasificación de la osteodistrofia renal: propuesta de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). *Kidney Int* (ed. esp.) 2006;2:57-65.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- KDIGO 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 (Supp 113): s44-s49
- Block GA, Martin KJ, De Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516-25.
- Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, Von Albertini B, et al., The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36-45.
- Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1718-25.
- Arruche Herrero M, Ruiz García V, Castillo Escudero A, Gómez Miranda C, Rodríguez Espinosa N, Villavivencio Luján C, et al. Cinacalcet en el tratamiento de la hipercalcemia y control del hiperparatiroidismo por glándula paratiroides ectópica. *Nefrología* 2011;31(1):126-7.
- Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
- López I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Pérez J, Guerrero F, Martín D, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73(3):300-7.
- López I, Mendoza FJ, Guerrero F, Almadén Y, Henley C, Aguilera Tejero E, et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremics rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(6):F1376-F1385.
- Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML. A calcimimetic (R568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009;75(1):60-71.
- Zerbi S, Ruggiero P, Pedrini LA. Massive soft tissue calcifications and cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1121-2.
- Aladrén Regidor MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009;71(2):207-13.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(5):438-41.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-52.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Driesbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815-24.
- Arenas MD, Rebollo P, Álvarez Ude F, Prieto L, Gil MT, Malek T, et al. ¿Es el cinacalcet un tratamiento coste-efectivo en el hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes en hemodiálisis? *Nefrología* 2008;28(5):511-6.
- Segura Torres P, Borrego Utiel FJ, Sánchez Perales MC, García Cortés MJ, Bienchy Baldán MM, Pérez Bañasco V. Análisis de eficacia y de los factores que influyen en la respuesta del hiperparatiroidismo secundario de pacientes en hemodiálisis a cinacalcet. *Nefrología* 2010;30(4):443-51.
- Canabal A, Sabaté J, Salgueira M, Palma A. Cardiovascular risk in women with chronic renal failure: mammographic study of vascular calcifications. *Radiología* 2008;50:54-60.
- Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S, D'Orsi DJ, Adams ML, O'Neill WC. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:377-82.