

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE NEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE IN DIALISI: TRA IL RISCHIO EMORRAGICO E LE CALCIFICAZIONI VASCOLARI

Mario Cozzolino, Chiara Ronga, Daniele Cusi

¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "San Paolo", Milano

Riassunto

La terapia anticoagulante orale nel paziente con fibrillazione atriale in dialisi o comunque affetto da insufficienza renale cronica severa, rappresenta una scelta difficile in considerazione dell'aumentato rischio di sanguinamento, ma anche della maggiore predisposizione allo sviluppo delle calcificazioni vascolari tipica di questi pazienti, dal momento che la TAO interferisce con i meccanismi di protezione e di prevenzione delle calcificazioni vascolari. Scopo di questa trattazione sarà quello di porre attenzione su questi due aspetti e sulla complessità di gestione di una simile terapia nei nostri pazienti già gravemente compromessi, pur considerando l'importanza dell'utilizzo della TAO al fine di prevenire le complicanze trombo-emboliche tipiche della fibrillazione atriale.

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation on dialysis: between the risk of hemorrhage and vascular calcification

Oral anticoagulant therapy (OAT) in patients with atrial fibrillation during dialytic treatment or suffering from severe chronic renal failure is not easy to manage. OAT interferes with the mechanisms of protection and prevention of vascular calcification and increases the risk of bleeding and of the development of vascular calcifications typical of these patients. The aim of this report is to highlight the complexity of the management and therapy in uremic patients, discussing the importance of OAT in order to prevent thrombo-embolic complications during atrial fibrillation episodes. (*G Ital Nefrol* 2010; 27: 237-9)

Conflict of interest: None

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Mario Cozzolino
U.O. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera "San Paolo"
Via A. di Rudini, 8
20142 Milano
e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

Parole chiave:

Calcificazioni vascolari,
Dialisi,
Matrix-GLA protein,
Vitamina K,
Warfarin

Key words:

Vascular calcification,
Dialysis,
Matrix-Gla Protein,
Vitamin K,
Warfarin

Le strategie ottimali del trattamento medico nei pazienti con malattia renale cronica (CKD, *chronic kidney disease*) di stadio avanzato o in dialisi, sono state raramente confermate dai dati provenienti da studi tipo *trials* clinici randomizzati. A riguardo, infatti, i Nefrologi utilizzano comunemente le informazioni derivanti dalla medicina basata sull'evidenza e dalla *best clinical practice* per approcciarsi alla gestione della politerapia nei pazienti affetti da tale pa-

tologia. Un esempio paradigmatico ci viene fornito proprio dalla terapia anticoagulante in corso di fibrillazione atriale.

In una recente revisione della letteratura pubblicata su *Nature Reviews in Nephrology*, Ireland (1), ha mostrato come i pazienti con CKD abbiano un rischio elevato di sanguinamento quando sono trattati con il warfarin come terapia anticoagulante. Inoltre, in un recente studio prospettico su 578 pazienti affetti da

CKD, Limdi et al. (2), hanno mostrato un'associazione tra dose di warfarin, controllo dell'anti-coagulazione e rischio di emorragia. In maniera sorprendente, i pazienti con CKD allo stadio 4 e 5 (eGFR < 30 mL/min per 1.73 kg/m²) che richiedevano i dosaggi più ridotti di warfarin, erano a rischio emorragico più elevato, quando paragonati ai pazienti con CKD allo stadio 1-3. Gli episodi fatali o pericolosi per la sopravvivenza dei pazienti per emorragie acute

dovute alla terapia anticoagulante (TAO) risultavano essere circa 2 volte più frequenti nei pazienti con CKD di grado severo rispetto ad un grado di CKD più moderato (2).

I pazienti affetti da CKD in stadio avanzato o in dialisi, presentano già caratteristiche peculiari che predispongono, rispetto alla popolazione generale, al sanguinamento e alle complicanze che questo comporta, basti pensare alla gastropatia uremica, allo stato infiammatorio cronico, al peggioramento dell'anemia.

In base a quanto sopra affermato, risulta lecito chiedersi se il maggiore rischio di sanguinamento è il solo effetto collaterale nei pazienti con CKD e fibrillazione atriale in TAO; ovviamente la risposta a questo quesito non è così scontata poiché dobbiamo considerare un altro potenziale effetto collaterale della terapia a lungo termine con il warfarin nei pazienti affetti da CKD: ovvero il processo delle calcificazioni vascolari sia di tipo aterosclerotico, sia arteriosclerotico che, come ben sappiamo dai numerosi studi presenti in letteratura, sono maggiormente presenti nei nostri pazienti rispetto alla popolazione generale con funzione renale normale.

I pazienti con insufficienza renale sviluppano calcificazioni extra-scheletriche che causano aumentata rigidità vascolare, maggiore rischio di patologia cardiovascolare e aumentata mortalità (3). Un numero crescente di fattori di rischio per calcificazione vascolare sono coinvolti nei pazienti con CKD: lo stato uremico di per sé, l'età anagrafica, il sesso, lo stato infiammatorio, le anomalie del metabolismo minerale, le patologie concomitanti quali diabete ed ipertensione arteriosa. Infatti, anche se i meccanismi patogenesi del processo di calcificazione vascolare rimangono non completamente definiti, è generalmente accettato il fatto che tale condizione patologica non sia solo un processo passivo di deposizione di cristalli di calcio-fosfato, ma un processo attivamente e finemente regolato a livello della

parete arteriosa, coinvolgendo sia le cellule endoteliali (aterosclerosi), sia le cellule muscolari lisce della tonaca vascolare media, *vascular smooth muscle cells* (VSMCs), (arteriosclerosi). Dal punto di vista fisiopatologico, le VSMCs sintetizzano proteine che sono coinvolte nei meccanismi di prevenzione delle calcificazioni vascolari, ma in condizioni patologiche come la CKD, però, le VSMCs possono cambiare fenotipo e trasformarsi in cellule simili ad osteoblasti, con perdita di quei meccanismi protettivi anti-calcificanti (4). In particolare, la *Matrix GLA protein* (MGP) rappresenta uno dei fattori chiave più importanti nella prevenzione delle calcificazioni vascolari; essa, difatti, è parte integrante della bilancia pro- e anti-calcificante nelle VSMCs, soprattutto in corso di CKD, condizione nella quale è presente una spiccata predisposizione alla calcificazione. Più in dettaglio, l'MGP fa parte della famiglia delle proteine dipendenti dalla vitamina K, viene sintetizzata dalle VSMCs e dai condrociti e necessita di una gamma-carbossilazione post-traslazionale per raggiungere una attività biologica completa. Il warfarin è un antagonista della vitamina K che interferisce con l'attivazione della MGP proprio in questa gamma-carbossilazione post-traslazionale (5). Recentemente, Koos et al. (6) hanno dimostrato che il contenuto di calcio a livello valvolare aortico nei pazienti in TAO è circa il doppio se paragonato ai pazienti con stenosi della valvola aortica non in TAO; per tale motivo la terapia anticoagulante orale entra a far parte dei fattori di rischio di calcificazione vascolare, soprattutto nei pazienti affetti da calcificazioni, in cui risulta essere obbligatoria l'immediata sospensione della TAO ed iniziare un trattamento con vitamina K (7, 8).

È altresì vero che l'effetto diretto del warfarin sulla mortalità dei pazienti con CKD severa e fibrillazione atriale non è stato ancora studiato con un *trial* prospettico randomizza-

to. Ecco perché, diventa importante che il Nefrologo valuti il paziente nella sua complessità prima di decidere di intraprendere la terapia con warfarin, discutendo accuratamente il caso con il cardiologo. Il bilanciamento dei potenziali benefici (ridurre il rischio di eventi trombo-embolici) e degli effetti collaterali (elevato rischio emorragico e calcificazioni vascolari) diventa necessario per ogni singolo soggetto. Il recente lavoro retrospettivo di Chan et al. (9), ha aggiunto un ulteriore problema in questo delicato ambito della medicina: in una coorte di 41425 pazienti seguiti per 5 anni, sottoposti ad emodialisi, infatti, gli Autori hanno descritto la mortalità per tutte le cause rispetto al trattamento con warfarin, clopidogrel o aspirina; rispetto ai pazienti non trattati, il trattamento con TAO era associato a un rischio aumentato di tutte le cause di mortalità (9). Diventa cruciale riconoscere che il rischio di sanguinamento e di calcificazione vascolare percorrono due strade quasi sovrapposte. Inoltre è noto che il rischio di emorragia cerebrale e di morte associate al trattamento con warfarin è molto elevato nei pazienti con stenosi arteriose intracraniche (10), una condizione ad elevata prevalenza in dialisi (11).

In conclusione, il Nefrologo dovrebbe prestare particolare attenzione nel prescrivere antagonisti della vitamina K nei pazienti con CKD di grado avanzato, non solo per il rischio di emorragia, ma anche per il potenziale rischio di promuovere le calcificazioni vascolari. Pertanto, in considerazione della mancanza di evidenze scientifiche a riguardo, sarà necessario operare una scrupolosa valutazione di ogni singolo paziente, operando un'analisi dei rischi e dei benefici della TAO e discutendo ogni caso con il collega cardiologo.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ireland R. Warfarin bleeding risk increased in CKD. *Nature Rev Nephrol* 2009; 5: 306.
2. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912-21.
3. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-36.
4. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28: 339-46.
5. Krueger T, Westenfeld R, Schurgers LJ, Brandenburg V. Coagulation mediators calcification: the vitamin K system. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 67-74.
6. Koos R, Krueger T, Westenfeld R, et al. Relation of circulating Matrix Gla-Protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thromb Haemost* 2009; 101: 706-13.
7. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (4): 569-79.
8. Shearer MJ. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 433-8.
9. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (4): 872-81.
10. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1305-16.
11. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, et al. Asymptomatic occlusive lesions of cerebral arteries in Japanese hemodialysis patients. *Artif Organs* 2003; 27 (3): 281-4.