



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



Nota clínica

Calcificaciones valvulares cardíacas y alteraciones del metabolismo óseo-mineral, a propósito de un caso

Alejandro Suárez-Benjumea*, María Ángeles Rodríguez-Pérez, Blanca Gascó-Martos y Mercedes Salgueira-Lazo

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2009

Aceptado el 8 de junio de 2010

On-line el 11 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Enfermedad metabólica óseo-mineral en

enfermedad renal crónica

Calcificaciones valvulares cardíacas

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente varón de 44 años de edad en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis desde el año 1995. Estable durante más de 11 años desde el punto de vista hemodinámico y analítico. Las calcificaciones vasculares han sufrido el curso habitual de estos pacientes.

En septiembre de 2007, tras sufrir episodio de hipertiroidismo clínico y fibrilación auricular secundaria con respuesta ventricular rápida, se inicia tratamiento con warfarina. Comienza también a observarse un desajuste en los parámetros bioquímicos de la enfermedad metabólica óseo mineral en enfermedad renal crónica (EMOM-ERC), con elevación de las cifras de parathormona (PTHi) y fósforo. A pesar de intensificar tratamiento, no se obtuvo un control adecuado de los mismos durante algo más de un año. A lo largo del mismo, presenta rápida progresión de las calcificaciones vasculares, con grave repercusión a nivel de la válvula aórtica, precisando incluso de sustitución quirúrgica de la misma dada la severidad de la calcificación.

Es posible que en la rápida y tórpida evolución del paciente en los últimos dos años hayan influido; el mal control de los parámetros de EMOM-ERC y el tratamiento con warfarina, todo ello probablemente favorecido por las alteraciones hemodinámicas.

© 2009 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cardiac valve calcifications and alterations of the bone-mineral metabolism, a case report

ABSTRACT

We present the case of a 44-year-old man under replacement therapy with hemodialysis since 1995 and stable hemodynamic and analytical parameters for more than 11 years. Vascular calcifications followed the expected course for this type of patient.

In September 2007, after an episode of clinical hyperthyroidism and secondary atrial fibrillation with rapid ventricular response, warfarin treatment was started. Impairment in bone and mineral metabolism disorders in chronic kidney disease (BMM-CKD) biochemical parameters was also observed, with elevated intact parathyroid hormone (PTHi) and phosphorus levels. Despite treatment intensification, these parameters were not adequately controlled for more than 1 year. During this period, vascular calcifications rapidly progressed, with severe consequences to the aortic valve, leading to surgical valvular substitution.

Other factors were probably involved in the poor and torpid clinical course of this patient, such as a poor control of BMM-CKD parameters and warfarin treatment. These factors may have been intensified by hemodynamic alterations.

© 2009 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Chronic kidney disease

Bone and mineral metabolism disorders in chronic kidney disease

Cardiac valve calcifications

Introducción

Las calcificaciones valvulares cardíacas en los pacientes en hemodiálisis son de aparición más temprana que en la población

general y su evolución es más rápida. La más frecuentemente afectada es la mitral, seguida de aórtica, existiendo una asociación significativa entre la afectación de ambas. La calcificación aórtica conlleva clínica en un 53,8% de los casos. Los factores favorecedores de las mismas son similares a los de las calcificaciones vasculares en general y conjuntamente, ambas favorecen el desarrollo de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, siendo este uno de los más importantes factores predictores de mortalidad de los pacientes en hemodiálisis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: suarezbenjumea@gmail.com (A. Suárez-Benjumea).

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 44 años de edad, con antecedentes personales de ex fumador, ex UDVP, VIH y VHC positivos, HTA de larga evolución, hemorroides internas grado IV (con sangrados esporádicos). Insuficiencia renal crónica estadio V en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis periódicas desde el año 1995.

Durante los once primeros años en hemodiálisis, el paciente se mantuvo estable. Las revisiones por el Servicio de Infeccioso fueron favorables y analíticamente, mantuvo niveles de hemoglobina, calcio, fósforo y PTHi dentro del rango aconsejado por las guías.

Se realizó ecocardiografía rutinaria en el año 2003 en la que se objetivó; estenosis de válvula aórtica leve-moderada de origen degenerativo, disfunción diastólica e hipertensión pulmonar leve. Las posteriores revisiones ecográficas en 2004 y 2006, no mostraron diferencias significativas.

En enero del año 2007 iniciamos estudio pretransplante y comenzamos a tratarlo con interferón pegilado (INF) a dosis de 180 mg/semanales, con el fin de disminuir la carga viral (VHC). A las pocas semanas el paciente comenzó con mala tolerancia hemodinámica a las sesiones de hemodiálisis presentando, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida de difícil control. Se diagnosticó de hipertiroidismo secundario al tratamiento con INF, responsable de las alteraciones hemodinámicas, por lo que se suspendió el antiviral y se inició tratamiento con antitiroideos y warfarina, quedando el paciente en una FA a buena frecuencia.

A finales de 2007 se volvió a repetir ecocardiografía de control, sin observarse diferencias significativas con respecto a las previas y se realizó angioTAC que mostró calcificaciones parcheadas a nivel de grandes vasos, más evidentes a nivel de aorta distal e inicio de vasos Iliacos.

A lo largo del 2008 (fig. 4); las cifras de fósforo comenzaron a elevarse progresivamente, hasta alcanzar valores de 10,6 mg/dl y las cifras de PTHi también sufrieron un ascenso exponencial. Intensificamos las medidas terapéuticas para el control de dichas alteraciones, suspendiendo los quelantes cálcicos y aumentando las dosis de sevelamero y carbonato de lantano. Igualmente, aumentamos las dosis de cinacalcet hasta 90 mg/24 h, e introducimos hidróxido de aluminio durante periodos breves de tiempo. Se empleó paricalcitol, siempre que el producto calcio-fósforo lo permitió, hasta dosis de 7,5 µg en días alternos.

En diciembre de 2008 se repitió ecocardiografía, que mostró en esta ocasión; estenosis aórtica severa con un gradiente transvalvular mayor de 90 mmHg (aumento de más de 50 mmHg en tan solo un año de evolución del desajuste del HTP 2.º) (figs. 1 y 2), estenosis mitral moderada, dilatación de ambas aurículas e hipertensión pulmonar severa. Dichos hallazgos, motivaron la decisión de sustitución quirúrgica de la válvula aórtica por una válvula protésica.

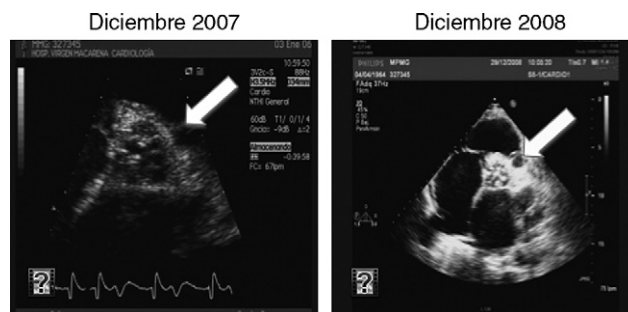


Figura 2. Progresión en la calcificación de la válvula aórtica.

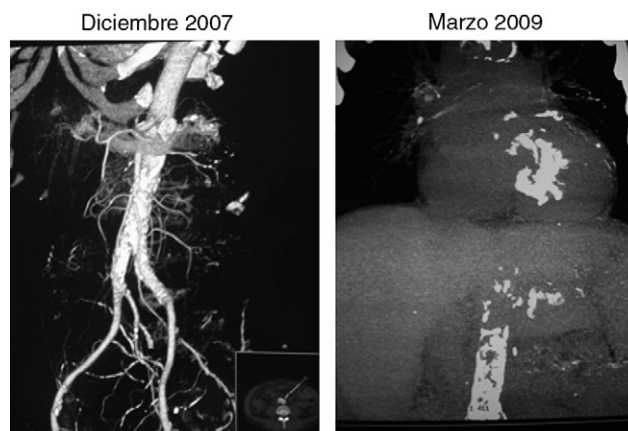


Figura 3. Imágenes comparadas de la progresión de las calcificaciones a nivel de grandes vasos abdominales.

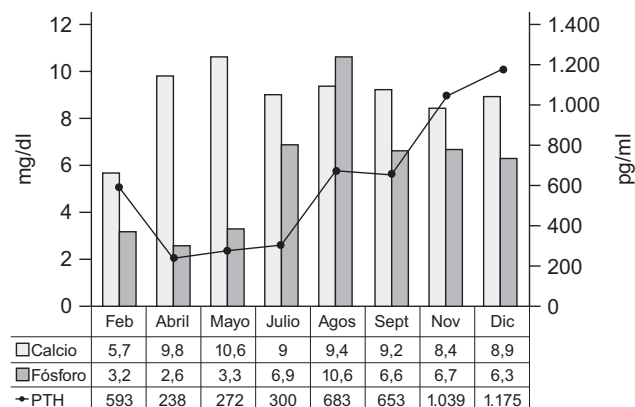


Figura 4. Imágenes comparadas de la progresión de las calcificaciones a nivel de grandes vasos abdominales.

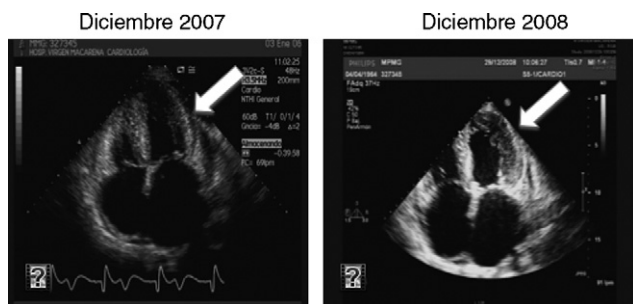


Figura 1. Progresión en la hipertrofia ventricular izquierda.

El último estudio de imagen que disponemos del paciente, es un angioTAC de marzo de 2009, que muestra calcificaciones muy severas sistémicas y a nivel de aorta abdominal, siendo ya de tipo lineal y que llegan hasta nivel diafragmático (fig. 3).

Discusión

Son muchos los factores que favorecen las calcificaciones vasculares en los pacientes con enfermedad renal crónica: edad, HTA, DM, dislipemia, tiempo en hemodiálisis, citocinas

inflamatorias/stress oxidativo, hiperhomocisteinemia, lipoproteína A, mecanismos osteogénicos (disminución de las proteínas de calcificación vascular; MPG, osteopontina, fetuina, pirofosfato), alteraciones del metabolismo oseomineral (hipercalcemia episódica, hipercalcemia mantenida, hiperfosforemia, aumento del producto calcio-fósforo, tratamiento con vitamina D, altas dosis de carbonato cálcico y los niveles extremos de PTH) y el tratamiento prolongado con warfarina^{1,2}.

Dentro de los factores específicamente relacionados con las calcificaciones a nivel de válvulas cardíacas se encuentran, además de los mencionados en el párrafo previo, las alteraciones hemodinámicas, por la agresión mecánica que producen sobre las válvulas cardíacas^{3–5}. Nuestro paciente, presentó episodios de fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida e inestabilidad hemodinámica severa. No obstante esta situación clínica se desarrolló previamente a la realización del estudio ecocardiográfico practicado a finales del 2007. En este estudio no se comprobaron alteraciones morfológicas severas respecto a los estudios previos. Es posible, sin embargo, que esta situación hemodinámica generara stress mecánico repetitivo sobre las válvulas (gradientes de presión y flujo turbulento), conduciendo a la aparición de microfracturas, fibrosis y calcificación.

Otro factor que puede favorecer el rápido desarrollo de esta enfermedad es el tratamiento con anticoagulantes cumarínicos como la warfarina. Este fármaco favorece la calcificación vascular a través de la inhibición de la γ carboxilación vitamina K dependiente de la proteína de matriz Gla (proteína extracelular que inhibe la calcificación vascular y promueve la formación ósea)⁶. Este factor podría haber influido de forma negativa en nuestro paciente, ya que las calcificaciones vasculares y cardíacas se agravan desde el inicio del tratamiento con warfarina.

Hoy en día, sabemos las calcificaciones vasculares no se presentan como un proceso pasivo. Niveles de fósforo elevados favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que producen matriz colágena que posteriormente se mineraliza. Por esto, el fósforo es más que un estimulador de la calcificación vascular; ya que además de actuar mediante una elevación del producto calcio x fósforo, es una molécula señal que sirve para completar la diferenciación de la CMLV a osteoblasto y para calcificar las lesiones ateromatosas a través del estímulo de factores como osterix. Existen múltiples evidencias en la literatura de que el fósforo elevado y el producto Ca-P elevado se asocian con un incremento en las calcificaciones vasculares y la morbilidad cardiovascular^{7,8}. Pensamos que en nuestro paciente la hiperfosforemia mantenida ha sido un factor determinante en la progresión de las mismas, y que este caso pone de manifiesto este efecto deltéreo de forma muy gráfica.

Valores de PTH menores a 150 pg/ml se asocian a enfermedad ósea de bajo turnover, hueso adinámico y mayores scores de calcificación vascular. Mientras en el otro extremo, la enfermedad ósea de alto turnover relacionada con valores elevados de PTH se ha asociado en estudios experimentales a calcificaciones de la media arterial en ratas. También Coen et al comprobaron en 197 pacientes en hemodiálisis, mediante TAC multicorte, que los pacientes con mayores cifras de PTH presentaban mayores scores de calcificación⁹. Aunque el papel de la PTH en la patogénesis de las calcificaciones no está totalmente esclarecido, no podemos descartar que las cifras tan elevadas que ha presentado nuestro paciente haya influido de forma negativa en la evolución de las calcificaciones vasculares.

En conclusión, este caso pone de manifiesto la relación estrecha entre las alteraciones del metabolismo oseomineral y el riesgo cardiovascular en los pacientes renales. Además se nos plantea la necesidad de una reflexión sobre la importancia de valorar el riesgo/beneficio del tratamiento con warfarina en pacientes con ERC terminal y calcificaciones vasculares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Salgueira M, Jarava C, Moreno Alba R, Armas JR, Aresté N, Palma A. Calcificaciones valvulares cardíacas en pacientes en hemodiálisis: análisis de factores predisponentes. *Nefrología*. 1998;18:221–6.
2. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:2037–40.
3. Kraśniak A, Drozd M, Pasowicz M, Chmiel G, Michatek M, Szumilak D, et al. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:515–21.
4. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1489–96.
5. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:695–701.
6. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386:78–81.
7. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:778–83.
8. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1943–51.
9. Coen G, Manni M, Mantella D, Pierantozzi A, Balducci A, Condò S, et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3262–7.