

Síndrome nefrótico y complicaciones tromboembólicas, 4 casos clínicos y revisión de la literatura

Jaime Cerda L.¹, Marlene Aglony I.², Edda Lagomarsino F.²,
Felipe Cavagnaro SM.², Andrea Vogel S.²,
Carlos Saieh A.³, Francisco Acevedo C.⁴

Resumen

Los fenómenos tromboembólicos en pacientes con síndrome nefrótico constituyen una de las complicaciones más temidas debido al riesgo vital asociado. **Objetivo:** Describir los principales mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo de este tipo de complicación a propósito de cuatro casos clínicos, en tres de los cuales se describen fenómenos tromboembólicos cerebrales y en uno trombosis extensa de extremidad inferior asociado a dificultad respiratoria. Las interacciones entre cuatro condiciones: actividad desbalanceada entre moléculas procoagulantes y anticoagulantes, trombocitosis, hiperagregación plaquetaria e hiperviscosidad sanguínea, promueven un estado de hipercoagulabilidad que conduce al desarrollo de complicaciones tromboembólicas, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes no han sido completamente aclarados. La presencia de otros factores tales como infecciones, complejos inmunes circulantes, hipovolemia, hipertensión, terapia esteroidal, punciones venosas e inmovilización pueden jugar un rol en la trombogénesis asociada al síndrome nefrótico. **Conclusión:** El síndrome Nefrótico representa una condición de alto riesgo de tromboembolismo, y requiere consideraciones terapéuticas tales como el uso criterioso de diuréticos, prevención de infecciones, mantenimiento de niveles adecuados de albúmina y el uso de fármacos antiplaquetarios y/o anticoagulantes.

(**Palabras clave:** síndrome nefrótico, hipercoagulabilidad, trombosis, complicaciones, riesgo vital).
Rev Chil Pediatr 77 (5); 512-517, 2006

Nephrotic syndrome and thromboembolic complications

*Thromboembolic phenomena in patients with nephrotic syndrome are one of the most feared complications due to its associated vital risk. **Objective:** To describe the major physiopathologic mechanisms responsible for the development of this type of complication, analyzing four clinical cases. **Case-Reports:** three of them presented with cerebral thromboembolic phenomena and one related to an extense inferior limb thrombosis associated to respiratory distress. The interactions between four conditions: unbalanced activity of procoagulant/anticoagulant molecules, thrombocytosis, platelet hyperaggregation and blood hyperviscosity promote an hypercoagulability state that leads to the development of thromboembolic*

1. Pediatra. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Nefrólogo Infantil. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Nefrólogo Infantil. Clínica Las Condes. Santiago-Chile.
4. Interno. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 20 de junio de 2006, devuelto para corregir el 16 de Julio de 2006, segunda versión el 27 de julio de 2006, aceptado para publicación el 28 de agosto de 2006.

Correspondencia a: Dr. Jaime Cerda Lorca. E-mail: jcerdal@gmail.com

*complications, although the underlying physiopathologic mechanisms have not been completely clarified. The presence of other factors such as infections, circulating immune complexes, hypovolemia, arterial hypertension, steroid therapy, venipuncture and immobilization may also play a role in the thrombogenesis associated to nephrotic syndrome. **Conclusions:** We conclude emphasising some therapeutic considerations such as judicious diuretics use, prevention of infections, adequate albumin levels and use of antiplatelet drugs and/or anticoagulants.*

(Key words: *nephrotic syndrome, hypercoagulability, thrombosis, complications, vital risk).*

Rev Chil Pediatr 77 (5); 512-517, 2006

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) es una patología caracterizada por pérdida urinaria masiva de proteínas, hipoproteinemia (hipoalbuminemia) y edema, describiéndose una amplia variedad de complicaciones secundarias, dentro de las cuales se incluyen trombosis de vasos arteriales y venosos¹. La asociación entre SN y trombosis venosa fue descrita dos siglos atrás por Rayer (1837), quien reportó siete pacientes con trombosis de las venas renales, dos de los cuales eran presumiblemente nefróticos². Más de un siglo después, en 1954, Fishberg describió con detalle la asociación entre SN y un mayor riesgo de trombosis vascular en estos pacientes³. En la actualidad esta asociación es ampliamente reconocida, constituyendo una de las complicaciones más graves que presentan los pacientes nefróticos, con una incidencia estimada de complicaciones tromboembólicas (CTE) en población adulta con SN de 19,5%⁴, siendo significativamente menor en niños (2%), tratándose predominantemente de trombosis venosa (81%)⁵. Una mayor incidencia de CTE ha sido reportada en niños con SN corticorresistente, alcanzando un 3,8%, siendo en SN corticosensible de 1,5%⁵. Los vasos sanguíneos más comúnmente afectados en población pediátrica son las venas profundas de las piernas y la vena cava inferior, localizaciones poco frecuentes son la vena cava superior, arteria mesentérica, venas hepáticas (con el desarrollo del síndrome de Budd-Chiari) y vasos sanguíneos cerebrales^{5,6}. Durante los últimos 20 años no se ha publicado en Chile literatura que revise en pacientes nefróticos la interacción entre los eventos fisiopatológicos responsables del desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad y sus consecuentes CTE. Con el objetivo de

describir estas complicaciones y revisar los principales mecanismos fisiopatológicos que interactúan en su génesis se presentan los siguientes casos clínicos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Preescolar de 4 años, sexo masculino, con diagnóstico reciente de SN corticosensible, en tratamiento con prednisona, actualmente en recaída. Consultó en el Servicio de Urgencia por vómitos intensos, edema leve, compromiso de conciencia y hemiparesia izquierda, presentó una convulsión tónico-clónica generalizada de cinco minutos de duración, tras la cual se realizó una Resonancia Magnética (RNM) cerebral que mostró extenso infarto antiguo del hemisferio cerebral derecho, territorio de la arteria cerebral media, con encefalomalacia secundaria, además de otros múltiples infartos cerebrales y cerebelares (figura 1). El perfil de coagulación presentó función de antitrombina III disminuida (42%), con función de proteínas C y S dentro de límites normales, mutación de factor V Leiden (-), mutación de protrombina G20210A (-), anticoagulante lúpico (-) y anticuerpos anticardiolipinas (-). Se trató con heparina endovenosa, seguida de cumarínicos. Su condición neurológica mejoró progresivamente con importante apoyo de neurorrehabilitación.

Caso 2

Mujer de 15 años, con diagnóstico realizado hace 6 años de SN corticosensible (biopsia compatible con nefrosis lipoídea) en remisión los últimos tres años, actualmente en recaída. Consultó por cefalea intensa, fotofobia, vómitos y edema generalizado, realizándose una RM cerebral que mostró trombosis de los senos venosos sagital su-

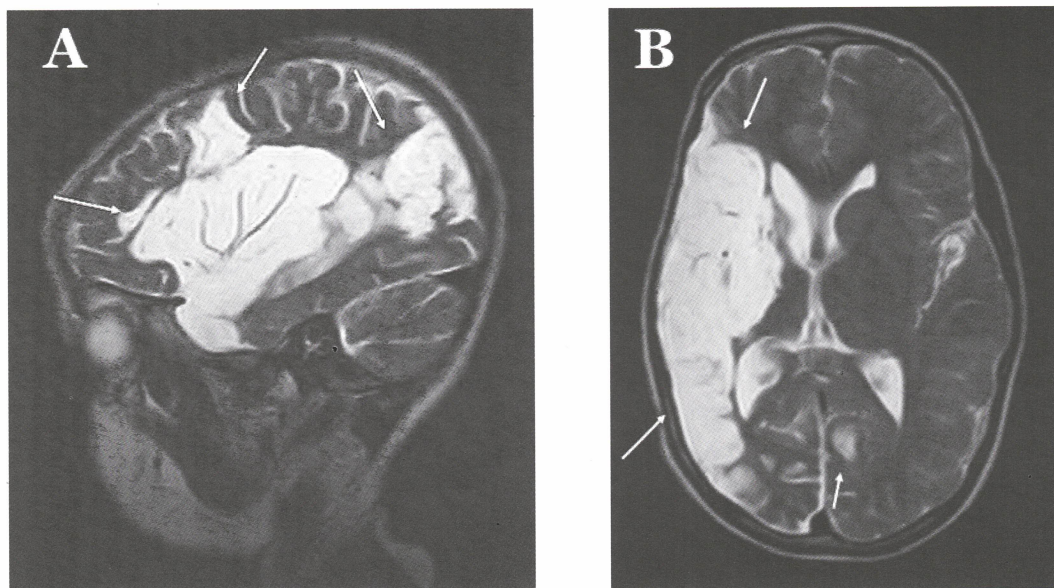


Figura 1. RM cerebral, en cortes axial (A) y sagital (B) potenciados en T2, muestran extensa zona hiperintensa en el hemisferio cerebral derecho, compatible con secuelas de un infarto antiguo del territorio de la arteria cerebral media derecha, con encefalomalacia quística secundaria.

perior, transverso y sigmoideo derechos. No se realizó estudio de coagulación. Se inició tratamiento con prednisona y heparina endovenosa, seguida de cumarínicos, con mejoría clínica y sin secuelas posteriores.

Caso 3

Escolar de 11 años, sexo femenino, con diagnóstico realizado a la edad de 1 año y 8 meses de SN corticorresistente (biopsia compatible con glomerulosclerosis focal y segmentaria) en tratamiento con ciclosporina, actualmente en recaída. Consultó por diplopía, oliguria y edema generalizado. Se realizó una Angio-RM cerebral, mostrando trombosis de los senos longitudinal superior y lateral izquierdo. El perfil de coagulación presentó función de antitrombina III disminuida (53%), con función de proteínas C y S dentro de límites normales, mutación de factor V Leiden (-), mutación de protrombina G20210A (-), anticoagulante lúpico (-) y anticuerpos anticardiolipinas (-). Se inició tratamiento con ciclosporina y enoxiparina (heparina de bajo peso molecular), seguida de cumarínicos. Fue dada de alta a las tres semanas con función renal normal, regresión total de la diplopía e imágenes cerebrales normales.

Caso 4

Preescolar de 5 años, sexo femenino, con diagnóstico realizado hace dos años de SN corticorresistente (biopsia compatible con nefrosis lipoidea) en tratamiento con ciclosporina y prednisona, actualmente en recaída. Estando hospitalizada por un *status epilepticus* no convulsivo, presentó súbitamente dolor torácico, cianosis y desaturación asociados a aumento de volumen de la extremidad inferior derecha. Se realizó Angio-TAC torácica que descartó un tromboembolismo pulmonar y Angio-TAC de abdomen y pelvis que mostró trombosis venosa iliofemoral derecha extensa. No se practicó estudio de coagulación. Se inició tratamiento con heparina endovenosa, seguida de cumarínicos, la paciente mejoró, sin presentar secuelas posteriores.

DISCUSIÓN

Diversos mecanismos fisiopatológicos coexistentes en pacientes nefróticos tanto a nivel celular como molecular son responsables del desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad, teniendo como punto fi-

nal la génesis de CTE. Estas son responsables de un porcentaje significativo de la morbimortalidad atribuida a esta glomerulopatía. Los mecanismos fisiopatológicos pueden ser resumidos en cuatro entidades: desequilibrio en la actividad entre moléculas procoagulantes y anticoagulantes, trombocitosis, hiperagregación plaquetaria e hiperviscosidad sanguínea. Es importante reconocer que una comprensión acabada de esta materia es una tarea que aún está pendiente^{9,10}.

Desequilibrio en la actividad de moléculas procoagulantes y anticoagulantes

El desequilibrio en la actividad entre moléculas procoagulantes y anticoagulantes es el primer responsable del desarrollo del estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes nefróticos y se explica por tres eventos: aumento en la actividad de moléculas procoagulantes, disminución de la actividad de moléculas anticoagulantes y disminución de la capacidad fibrinolítica plasmática. Se ha descrito actividad aumentada de los factores de coagulación V, VII, VIII, IX, X, XIII^{11,12} y fibrinógeno¹³, elevándose la síntesis proteica de este último en respuesta a la pérdida urinaria de factores procoagulantes de bajo peso molecular¹². Por otro lado, la antitrombina III (ATIII), molécula cuya función principal es neutralizar la actividad plasmática procoagulante, presenta niveles séricos que se correlacionan positivamente con los niveles de albuminemia y negativamente con el grado de proteinuria^{14,15}, estando sus niveles disminuidos en un 50% de los niños nefróticos⁴. Esta alteración constituye la condición fisiopatológica más importante que explica el estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes nefróticos. Además, se ha publicado la existencia de niveles disminuidos de otros inhibidores naturales de la coagulación como proteína S libre¹⁶, sin embargo, este hecho es contradictorio a la luz de diversos estudios que han evidenciado más bien niveles significativamente elevados de proteína C y S en niños nefróticos en comparación a controles sanos¹⁷. Finalmente, la acumulación de factores inhibitorios de la fibrinólisis como la α_2 -antiplasmina y el inhibidor del activador del plasminógeno, junto a la pérdida urinaria de plasminógeno, son también elementos importantes que explican la existencia de una actividad fibrinolítica disminuida y que pro-

picia la instalación del estado de hipercoagulabilidad¹⁸.

Trombocitosis

Se ha demostrado que la trombocitosis está presente en aproximadamente un 60% de los niños con SN en un grado directamente relacionado a la magnitud de la proteinuria¹⁷. También se ha objetivado la existencia de una mayor disponibilidad de plaquetas en las paredes de los vasos sanguíneos en niños nefróticos¹⁹. Estas dos condiciones, escasamente descritas en la literatura, aportan el sustrato celular idóneo para la génesis de CTE y contribuyen a explicar parcialmente el estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes nefróticos.

Hiperagregación plaquetaria

La hiperagregación plaquetaria en pacientes nefróticos que desarrollan CTE está relacionada a la presencia de niveles significativamente elevados de β -tromboglobulina, molécula procoagulante almacenada en los gránulos α de las plaquetas, en comparación a pacientes que no desarrollan CTE²⁰, así como a un aumento de la agregación plaquetaria inducida por adenosina difosfato (ADP) y adrenalina a concentraciones umbrales de agonistas. La hiperagregación también se relaciona con un cambio en los niveles de lípidos plasmáticos (una característica importante del SN), situación que presumiblemente altera las propiedades de los lípidos constituyentes de las membranas plaquetarias, generando así un estado de agregación plaquetaria aumentada en presencia de ADP²¹. Por su parte, cambios en el metabolismo del ácido araquidónico observados en pacientes con SN conducen a una formación preferencial de tromboxanos, moléculas que también promueven la agregación plaquetaria¹⁸, propiciando la génesis de CTE.

Hiperviscosidad sanguínea

El aumento de la viscosidad sanguínea tiene como consecuencia un enlentecimiento del flujo sanguíneo y la consiguiente aglutinación eritrocitaria. A medida que el flujo sanguíneo se reduce mayormente, la oclusión de vasos sanguíneos pequeños puede tener como consecuencia el desarrollo de isquemia y consumo de plaquetas, conduciendo a un estado de hipercoagulabilidad manifestado principalmente por trombosis

venosa. Asimismo, el uso de diuréticos, particularmente en niños con edema sintomático, genera una disminución del volumen intravascular, especialmente en aquellos pacientes que presentan una situación basal de hipovolemia debido a hipoalbuminemia²¹. Esto puede ocurrir en conjunto con una síntesis hepática de fibrinógeno aumentada (hiperfibrinogenemia) en respuesta a la pérdida urinaria de factores procoagulantes de bajo peso molecular^{12,23}. La coexistencia de estos elementos ha demostrado aumentar considerablemente la viscosidad plasmática, contribuyendo al desarrollo del estado de hipercoagulabilidad observado en pacientes nefróticos.

Otros mecanismos fisiopatológicos

La presencia de infecciones, complejos inmunes circulantes, deshidratación con hipovolemia, terapia esteroidea (la cual aumenta el nivel de factor VIII y disminuye la actividad fibrinolítica), traumatismos, punciones venosas (trauma vascular) e inmovilización son consideradas factores contribuyentes que también pueden jugar un rol en la trombogénesis asociada a SN^{5,9,12,17}.

A modo de conclusión, es importante señalar que las diversas modalidades terapéuticas comienzan por el reconocimiento precoz de los síntomas y signos asociados a CTE con el fin de formular diagnósticos certeros e implementar oportunamente las estrategias terapéuticas más idóneas. La medición de ATIII, proteína C y S y una evaluación del sistema fibrinolítico idealmente deben ser realizadas en estos pacientes. Las opciones terapéuticas son limitadas e incluyen el uso criterioso de diuréticos (los cuales deben evitarse en pacientes con antecedentes de CTE), prevención de infecciones, mantenimiento de niveles adecuados de albúmina y el uso de fármacos antiplaquetarios y/o anticoagulantes (ej. heparina común, heparina de bajo peso molecular y cumarínicos), los cuales están recomendados en niños con eventos tromboembólicos. Para funcionar, la heparina requiere niveles óptimos de ATIII, de modo que el uso de plasma fresco congelado es útil en pacientes con niveles bajos de ATIII previo al inicio de terapia anticoagulante. No ha sido estudiado en detalle en niños con SN si el uso profiláctico de estos fármacos es beneficioso en la prevención de CTE. Estas medidas deben ser consideradas sólo posterior

a la consulta con un nefrólogo infantil^{23,24}. Se considera que valdría la pena utilizar terapia profiláctica en pacientes con SN corticorresistente o en recaedores frecuentes cuando presentan hipoalbuminemia y ciertamente luego de una primera CTE. En esta situación, la warfarina sería el fármaco de elección²⁵.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Romina Zunino P. (Neurorradióloga) por su cooperación en la selección y descripción de las imágenes radiológicas.

REFERENCIAS

- 1.- Cameron JS: The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 157-71.
- 2.- Drummond KN, Vernier RL, Worthen HG, Good RA: The associated occurrence of the nephrotic syndrome and congenital heart disease. *Pediatrics* 1963; 31: 103-14.
- 3.- Fishberg AM: En: Chronic Nephrosis, Hypertension and Nephritis, Philadelphia: Editorial Lea & Febiger, 1954; 478.
- 4.- Warrier I: Thrombotic disorders in infancy and childhood. *Pediatr Ann* 2001; 30: 558-63.
- 5.- Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB: Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 74-8.
- 6.- Divekar AA, Ali US, Ronghe MD, Singh AR, Dalvi RB: Superior sagittal sinus thrombosis in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 206-7.
- 7.- Parag KB, Somers SR, Seedat YK, Byrne S, Da Cruz CM, Kenoyer G: Arterial thrombosis in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 176-7.
- 8.- Pirogovsky A, Adi M, Dagan A, et al: Superior sagittal sinus thrombosis: a rare complication in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Radiol* 1991; 31: 709-11.
- 9.- Chu HC, Lin YH, Tang H: Tibial artery thrombosis in nephrotic syndrome: a case report and literature review. *Acta Nephrologica* 1997; 11: 34-6.
- 10.- Fritz C, Braune HJ: Cerebral infarction and nephrotic syndrome. *Stroke* 1992; 23: 1380-1.
- 11.- Vaziri ND, Branson HE, Ness R: Changes of coagulation factors IX, VIII, VII, X, and V in nephrotic syndrome. *Am J Med Sci* 1980; 280: 167-71.

- 12.- *Nishimura M, Shimada J, Ito K, Kawachi H, Nishiyama K*: Acute arterial thrombosis with antithrombin III deficiency in nephrotic syndrome: report of a case. *Surg Today* 2000; 30: 363-6.
- 13.- *Kanfer A*: Coagulation factors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10: 63-8.
- 14.- *Vaziri ND, Paule P, Toohey J, et al*: Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1802-3.
- 15.- *Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA*: Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978; 65: 607-13.
- 16.- *Hanevold CD, Lazarchick J, Constantin MA, Hiott KL, Orak JK*: Acquired free protein S deficiency in children with steroid resistant nephrosis. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26: 279-82.
- 17.- *Anand NK, Chand G, Talib VH, Chellani H, Pande J*: Hemostatic profile in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 1996; 33: 1005-12.
- 18.- *Eberst ME, Berkowitz LR*: Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 1994; 96: 168-79.
- 19.- *Prantoda J, Pankow-Prantoda L, Kotecki L, Noga L*: Plasma proteinase inhibitor activity and hemostasis tests in children with nephrotic syndrome. Effect of prednisone alone and prednisone plus epsilon-aminocaproic acid treatment regimens: a preliminary report. *Am J Ther* 2001; 8: 97-107.
- 20.- *Kuhlmann U, Steurer J, Rhyner K, von Felten A, Briner J, Siegenthaler W*: Platelet aggregation and beta-thromboglobulin levels in nephrotic patients with and without thrombosis. *Clin Nephrol* 1981; 15: 229-35.
- 21.- *Delucci MA, Solar E, Lagomarsino E, Taboada H, Arce JD*: Trombosis venosa profunda en el síndrome nefrótico. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57: 176-9.
- 22.- *Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J*: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242-9.
- 23.- *Alkjaersig N, Fletcher AP, Narayanan M, Robson AM*: Course and resolution of the coagulopathy in nephrotic children. *Kidney Int* 1987; 31: 772-80.
- 24.- *Lin CC, Lui CC, Tain YL*: Thalamic stroke secondary to straight sinus thrombosis in a nephrotic child. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 184-6.
- 25.- *Palcoux JB, Gaspard F, Campagne D*: Cerebral sinus thrombosis in a child with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 610-1.