



## Síndrome nefrótico y coagulación: actitud preventiva

J. R. Berlanga, P. Llamas\* y C. Caramelo

Servicio de Nefrología y \*Hematología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Sr. Director:

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen un incremento de hasta un 40% del riesgo de desarrollar fenómenos trombóticos<sup>1</sup>. Aunque las trombosis venosas son las más frecuentes, se han descrito casos de trombosis arterial coronaria aislada en pacientes con hipoalbuminemia severa<sup>2,3</sup>. Las alteraciones en los factores que regulan la hemostasia y el uso de esteroides y diuréticos, contribuyen al estado de hipercoagulabilidad en el síndrome nefrótico. En este sentido, un punto crítico aún insuficientemente dilucidado es si debe o no administrarse anticoagulación profiláctica y, en caso afirmativo, cuales serían sus indicaciones y su régimen terapéutico óptimo. El presente caso ilustra de forma particularmente expresiva los aspectos más destacados de esta situación.

Varón de 44 años, moderadamente obeso, normotenso, fumador importante y con antecedentes familiares de diabetes y cardiopatía isquémica, que consultó en su Hospital local por edemas en miembros inferiores, sin hipertensión arterial. Destacaba una proteinuria severa de 19 g/24 h con hipercolesterolemia de 557 mg/dl, hipertrigliceridemia de 223 mg/dl, proteínas totales de 4,6 g/dl y una hipoalbuminemia de 1,6 g/dl. Mantenía función renal normal con creatinina de 1,2 mg/dl. En la ecografía, los riñones eran de tamaño y patrón normal y la batería inmunológica fue negativa. Con el diagnóstico de síndrome nefrótico se realizó una biopsia renal que mostró lesiones de hialinosis focal y segmentaria. A pesar de ser tratado con esteroides (80 mg al día) y diuréticos, persistió con proteinuria masiva, motivo por el cual se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 20 mg/24 h, subcutánea) debido al riesgo de desarrollar una trombosis. Treinta días más tarde, el paciente ingresó por un cuadro de dolor torácico, disnea de reposo y en edema agudo de pulmón secundario a IAM anteroseptal con ruptura de músculo papilar. Fue remitido a nuestro Hospital, donde el estudio coronariográfico demostró obstrucción total del tercio distal de rama bisectriz con

resto del lecho coronario sin alteraciones. Presentaba una insuficiencia mitral severa que necesitó el implante de una prótesis. En la analítica de ingreso destacaba albúmina 1,8 g/dl, proteinuria 30 g/24 h, creatinina 1,2 mg/dl, tiempo de protrombina 87%, tiempo de cefalina 37/37, fibrinógeno 596 (normal 180-350), factor V: 140 (normal 70-140), antitrombina III: 87% hematocrito del 45% y 260.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Tras la cirugía se inició anticoagulación permanente con dicumarínicos y tratamiento con hipolipemiantes, esteroides e IECAs, no volviendo a presentar manifestaciones trombóticas a pesar de la persistencia de un síndrome nefrótico intenso.

El síndrome nefrótico se asocia con distintas alteraciones adquiridas de la hemostasia que incluyen trombocitosis e hiperagregabilidad plaquetaria, aumento de los niveles plasmáticos de los factores V, VIII y fibrinógeno, hiperviscosidad sanguínea, actividad fibrinolítica disminuida, descenso de los niveles plasmáticos de anticoagulantes naturales como la antitrombina III en más de un tercio de los pacientes y de los niveles de proteína S libre<sup>4-6</sup>. Aunque no fácilmente predecible, el grado de hipercoagulabilidad se relaciona con la intensidad de la hipoalbuminemia. Además de las alteraciones en la hemostasia adquiridas en el síndrome nefrótico, un estudio reciente ha observado un aumento en la prevalencia de factor V Leiden heterocigoto (36%) en pacientes con síndrome nefrótico asociado a trombosis<sup>7</sup>. Otros estudios dan un valor importante al aumento del fibrinógeno, tal como en el presente caso<sup>8,9</sup>.

Desde 1969 se viene describiendo la isquemia cardíaca debida a trombosis coronaria como una complicación posible del síndrome nefrótico<sup>10</sup>. En la mayoría de los artículos, los pacientes tenían, al igual que el presente caso, una albuminemia menor de 2 g/dl.

Estadísticamente, el riesgo de fenómenos trombóticos se ve incrementado si existe nefropatía membranosa y sobre todo si la albúmina plasmática está por debajo de 2 g/dl<sup>3,4,11,12</sup>. Sin embargo, no existe consenso sobre cuando realizar profilaxis con anticoagulación y cual sería el anticoagulante más efi-

caz a emplear, debido a los posibles cambios farmacocinéticos en el síndrome nefrótico. Las posibles alternativas serían: a) No anticoagular excepto a los pacientes que hayan tenido antecedentes de algún fenómeno tromboembólico y en el resto se recomendaría vigilancia periódica, sobre todo si tienen albúmina menor de 2 g/dl<sup>13</sup>. b) Anticoagular si la nefropatía de base es una GN membranosa, debido al mayor riesgo de trombosis que parece asociarse a ella. c) Anticoagulación profiláctica en síndrome nefrótico con cifras de albúmina por debajo de 2 g/dl, manteniéndola al menos hasta que recupere mejores cifras de albúmina. d) Uso añadido de antiagregantes en grupos de alto riesgo<sup>14</sup>. e) Anticoagular a todos los pacientes con síndrome nefrótico.

Entre los agentes a utilizar como profilaxis antitrombótica, las heparinas de bajo peso molecular están entre las más estudiadas. Son moléculas muy aniónicas con alta adhesividad a múltiples proteínas plasmáticas, plaquetarias y endoteliales-subendoteliales. Su acción anticoagulante es principalmente debida a su interacción con la antitrombina III. Dado que la concentración de muchas proteínas, incluida la antitrombina III, está alterada en el síndrome nefrótico, surge el interrogante de si la respuesta es distinta en el síndrome nefrótico respecto a otras entidades. Existen dos estudios con series cortas sobre la farmacocinética de la heparina de bajo peso molecular en estos pacientes. Un grupo estudió la nadroparina en 6 pacientes (60 UI antiXa/kg), el pico de anti-Xa osciló entre 0,32 y 0,44 UI anti-Xa/ml. A las 24 horas no se encontró actividad anti-Xa. En todos los casos la antitrombina III era normal<sup>15</sup>. En otro estudio se administraron 40 mg/día de enoxaparina a 10 pacientes, siendo el pico medio de anti-Xa de 0,25 UI/ml. Se valoró la eficacia en la profilaxis antitrombótica de la enoxaparina a las dosis indicadas en 55 pacientes y ninguno desarrolló complicaciones tromboticas<sup>16</sup>. En ambos estudios, la dosis de HBPM recomendada en la profilaxis de las complicaciones tromboticas en el síndrome nefrótico fue la de alto riesgo trombotico, superponible a la utilizada en cirugía ortopédica<sup>17</sup>.

Aunque no existe un claro consenso sobre anticoagulación, en el caso descrito la dosis de heparina de bajo peso molecular fue insuficiente para prevenir la trombosis coronaria. Por lo tanto, pretendemos hacer hincapié sobre la necesidad, en individuos de riesgo, de una buena anticoagulación profiláctica, sobre todo cuando exista una hipoalbuminemia marcada (albumina < 2gr/dl). Es imprescindible el ajuste individual de la anticoagulación, lo que

requiere la utilización de la dosis adecuada de HBPM, realizando en los casos necesarios niveles de antifactor Xa o controles del tiempo de protrombina periódicos si se utilizan dicumarínicos. El presente caso muestra como una pauta profiláctica puede no ser eficaz si no se vigila la dosificación correcta; un segundo aspecto, es que la superposición de factores de riesgo previos y síndrome nefrótico puede ser un dato crítico a la hora de intensificar el tratamiento antitrombótico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rabelink T, Zwaginda J, Koomans H, Sixma J: Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 46: 287-296, 1994.
2. Ordóñez Juan D, Hiatt Robert A, Hiatt, Killebrew EJ, Fireman BH: The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 44: 638-642, 1993.
3. Sign NP, Anuradha S, Ranjan P y cols: Myocardial infarction in a young man. *Postgrad Med J* 74 (870): 247-249, 1998.
4. Llach F: Hypercoagulability renal vein thrombosis and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 28: 429-439, 1985.
5. Andrassy K, Ritz E, Bommer J: Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. *Klinische Wochenschrift* 58: 1029-1036, 1980.
6. Nachman RL, Silverstein R: Hypercoagulable states. *Annals of Internal Medicine* 119: 819-827, 1993.
7. Schlegel N: Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Sern Thromb Hemost* 23 (3): 271-280, 1997.
8. Malik GH, al-Wakeel JS, al-Mohaya S, Wasfy I, Kechrid MS, el-Gamal H: H. Intraventricular and brachial artery thrombosis in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 8 (2): 142-145, 1998.
9. Meyer T, Schulze F, Grone EU, Kreuzer H: Simultaneous manifestation of acute myocardial infarction and nephrotic syndrome. *Clin Cardiol* 21(7): 519-522, 1998.
10. Bianchi Porro G, Biachessi M: Ischemic heart-disease complicating nephrotic syndrome. *Lancet* 11: 804, 1969.
11. Cameron JS: Proteinuria and progression in human glomerular diseases. *Am J Nephrol* 10 (Supl.): 81-87, 1990.
12. Sarasin FP, Schifferly JA: Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 45: 578-585, 1994.
13. Rose BD: Renal vein thrombosis and other thromboemboli in nephrotic syndrome. *Up to Date* 6 (2): 1999.
14. Cameron JS: The nephrotic syndrome: management, complications and pathophysiology. *Oxfordtextbook* 1: 474, 1998.
15. Alhenc-Gelas, Rossert J y cols.: Pharmacokinetic study of the low molecular weight heparin Fraxiparin in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 71: 149-152, 1995.
16. Rostoker G y cols.: Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low molecular weight heparin Enoxaparine. *Nephron* 69: 20-28, 1995.
17. Meyer MS MD, Cohen AT y cols.: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Eng J Med* 341: 793-800, 1999.