

¿Está justificado el tratamiento anticoagulante profiláctico para prevenir las complicaciones trombóticas en pacientes con síndrome nefrótico?

Yolanda Hernández-Hernández, Vicente Barrio

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

NefroPlus 2014;6(1):51-3

doi:10.3265/NefroPlus.pre2014.Jul.12662

ESCENARIO CLÍNICO

Varón de 59 años sin antecedentes de interés, que consulta por edemas hasta la raíz de los muslos de una semana de evolución. En la analítica muestra creatinina 0,87 mg/dl, filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD4 (Modification of Diet in Renal Disease) > 60 ml/min/1,73 m², proteínas totales 4,9 g/dl, albúmina 2,8 g/dl, colesterol 354 mg/dl, CICr 94 ml/min, proteinuria 3,2 g/24 h, marcadores inmunológicos negativos. Con diagnóstico de síndrome nefrótico (SN), se realiza biopsia renal compatible con nefropatía por cambios mínimos. Al mes del diagnóstico, se produce clínica de dolor torácico pleurítico en relación con tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa periférica asociada.

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

1. Ensayos clínicos aleatorios (PubMed 1966 a noviembre de 2013): Se seleccionó la opción «Clinical Queries» de PubMed y, a partir de aquí, la sección «Search by clinical study category», seleccionando *Therapy* y *Narrow specific search* con varias combinaciones de palabras clave: «nephrotic syndrome, tromboembolic events, thrombosis, prophylaxis, warfarin, heparin, anticoagulation». Resultados: 0 documentos correspondientes a ensayos clínicos controlados.
2. Revisiones sistemáticas (PubMed 1966 a noviembre de 2013): Se seleccionó la opción «Find systematic reviews» de la opción de PubMed «Clinical Queries», con varias combinaciones de las mismas palabras clave que la búsqueda anterior. Resultados: 3 documentos. (tabla 1)

Correspondencia: Vicente Barrio

Servicio de Nefrología.

Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid.

vbarriol@senefro.org

COMENTARIOS

El riesgo de eventos trombóticos está incrementado en los pacientes con SN. Puede cursar de manera asintomática y suele presentarse en los seis primeros meses del diagnóstico de SN. Según los criterios y métodos diagnósticos empleados, la incidencia de trombosis oscila entre 5-60 % (media 25 %)¹. En los adultos es más frecuente la trombosis venosa frente a la arterial y varía según la enfermedad glomerular. En diversos estudios prospectivos se observa que la incidencia de trombosis de vena renal es mayor en la glomerulonefritis membranosa (GNM)¹-⁴. Otras enfermedades glomerulares con riesgo aumentado son la glomerulonefritis membranoproliferativa, la nefropatía por cambios mínimos y la amiloidosis renal¹-⁴.

La patogenia es multifactorial, resulta de la interacción de múltiples factores que llevan a un desequilibrio entre los mecanismos protrombóticos, anticoagulantes y de la actividad trombolítica. Entre los mecanismos implicados está la pérdida urinaria de factores de coagulación IX, X, XII, protrombina, antitrombina III y plasminógeno, del aumento de la síntesis hepática de factores V, VIII, von Willebrand, fibrinógeno, inhibidor del activador de plasminógeno-1 y la activación e hiperagregabilidad plaquetaria relacionada con la hipoalbuminemia, aumento de factor von Willebrand e hipercolesterolemia¹-⁵. La predisposición genética como factor Leiden V heterocigoto, el uso de diuréticos, la deshidratación, la inmovilización o el uso de catéteres contribuirán a la trombogénesis.

Cómo y cuándo deberíamos anticoagular profilácticamente en el SN es una pregunta actualmente sin respuesta, ya que no disponemos de ensayos clínicos controlados que hayan estudiado la eficacia y la seguridad de hacerlo y no existe un consenso claro. Estadísticamente, la GNM y los niveles de albúmina $< 2,5$ g/dl se establecen como factores de riesgo independientes de trombosis¹-³-⁸ (tabla 2). Las últimas guías clínicas de la Kidney Disease Improving Global Outcomes 2013 de glomerulonefritis sugieren anticoagular con warfarina en SN secundario a GNM con albúmina sérica $< 2,5$ g/dl y factores de

Tabla 1. Revisiones de eventos tromboticos en síndrome nefrótico

Artículos	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Intervención	Resultados	Observaciones
Pincus ¹⁰	Revisión de publicaciones 1980-2012			Efecto favorable de HBPM No efectos secundarios Disminución morbilidad	Recomiendan anticoagular hospitalizados con SN por GNM, albúmina < 2,5 g/dl con factores de riesgo (cirugía, tumor, embarazo), tiempo de tratamiento 6 meses
Rostoker ¹¹	Cohortes prospectivo	N = 55	Enoxaparina 40 mg 4 meses (25 pacientes) 6 meses (30 pacientes)	No trombosis durante el período de seguimiento	
Ruggeri ¹²	Cohortes prospectivo	N = 36 Seguimiento 9 meses	No tratamiento		No observan eventos tromboticos

GNM: glomerulonefritis membranosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; SN: síndrome nefrótico.

Tabla 2. Factores de riesgo de trombosis en síndrome nefrótico

Artículo	Tipo de estudio	Objetivo de estudio	Muestra	Resultados	Resultados Factores de riesgo
Lionaki ⁶	Cohortes	Frecuencia de ET Factores de riesgo	N = 898 Biopsias renales GNM	7,2 % ET Primeros 2 años (media 3,8 meses)	Hipoalbuminemia factor predictor independiente, descenso 1 g/dl asociado a 2,3 aumento de riesgo. Umbral < 2,8 g/dl
Kurmar ⁷	Cohortes retrospectivo	Frecuencia de ET Factores de riesgo	N = 101 GNM Seguimiento 7,2 + 3 años	19,2 % ET Incidencia en los 6 primeros meses 7,7 % (IC 95 % 2,5-17)	Análisis multivariante ajustado para edad, sexo, Cr, colesterol: OR 0,8 (IC 95 % 0,7-0,96; p = 0,01) por cada 1 g/dl que desciende la albúmina y OR 1,3 por g/24 h de aumento en proteinuria en ET
Kato ¹³	Caso-control retrospectivo	Determinar proteinuria como factor de riesgo	N = 284 ET N = 280 controles	Proteinuria OR 3,4 (IC 2,4-5). No diferencias ajustados a otros factores de riesgo	
Mahmoodi ⁸	Cohortes retrospectivo	Determinar riesgo de trombosis	N = 298 SN	Incidencia anual TVR 1,02 % (IC 95 % 0,68 a 1,46) A los 6 meses 9,85 %	La proteinuria y la albúmina sérica se relacionan con TVR. Pero solo como valor predictivo se encontró cociente proteinuria/ albúmina sérica (<i>hazard ratio</i> , 5,6; IC 95 %, 1,2 a 26,2; P = 0,03)

Cr: creatinina; ET: eventos tromboticos; GNM: glomerulonefritis membranosa; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; TVR: trombosis de vena renal.

riesgo asociados, como proteinuria > 10 g/día, índice de masa corporal > 35 kg/m², historia previa de tromboembolismo,

historia familiar de tromboembolismo con alteración genética predisponente documentada, insuficiencia cardíaca congestiva

clase III o IV de la escala NYHA (New York Heart Association), cirugía abdominal o traumatológica reciente o inmovilización prolongada (nivel de evidencia 2C)⁹.

CONCLUSIÓN

En el momento actual, no se dispone de evidencia que apoye la indicación de anticoagulación profiláctica en los pacientes con SN. Debemos basarnos en las sugerencias de las guías clínicas actuales, saber reconocer en cada paciente los factores de riesgo, sopesar el riesgo-beneficio y de manera individualizada indicar la anticoagulación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:513-20.
2. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;81:190-5.
3. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2221-5.
4. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118:397-407.
5. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:956-8.
6. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:43-51.
7. Kurmar S, Chapagain A, Nitsch D, Yaqoob MM. Proteinuria and hypoalbuminemia are risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy: an observational study. *BCM Nephrol* 2012;13:107.
8. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;117:224-30.
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:186-97.
10. Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother* 2013;47:725-34.
11. Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Ben Maadi A, Jazaerli N, Radier C, et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron* 1995;69:20-8.
12. Ruggeri M, Milan M, La Greca G, Castaman G, Rodeghiero F. Adult patients with the nephrotic syndrome: really at high risk for deep venous thromboembolism? Report of a series and review of the literature. *Haematologica* 1993;78(6 Suppl 2):47-51.
13. Kato S, Chernyavsky S, Tokita JE, Shimada YJ, Homel P, Rosen H, et al. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30:281-5.