

## Alteraciones de la hemostasia en el síndrome nefrótico. Informe preliminar

Por los Dres.:

DELFINA ALMAGRO\*, SANDALIO DURAN\*\* y JOSE F. CORRAL\*\*\*\*

y la Téc.

YOLANDA CRUZ\*\*\*

Almagro, D. y otros. *Alteraciones de la hemostasia en el síndrome nefrótico. Informe preliminar.* Rev Cub Ped 52: 3, 1980.

Se ha informado reiteradamente el aumento de la incidencia de las trombosis de venas profundas en pacientes nefróticos. Se realizó estudio del mecanismo de la coagulación y de la función plaquetaria en 20 pacientes con síndrome nefrótico durante el período sintomático. El 75% de los pacientes mostraron alteraciones en la coagulación sanguínea: trombocitosis, aumento en la concentración del fibrinógeno y otros factores plasmáticos de la coagulación. El 55% de los pacientes presentaron defectos en la función de las plaquetas: aumento de la retención de las plaquetas a las perlas de vidrio y acortamiento del tiempo de liberación del F<sub>3</sub>P, con menos frecuencia se encontró alteración en la agregación plaquetaria. Estos trastornos no estaban relacionados con la lesión renal primaria. Estos hallazgos sugieren que en el período sintomático del síndrome nefrótico existe un estado de hipercoagulabilidad; se enfatiza la importancia de otros factores que pueden contribuir al desarrollo de fenómenos tromboticos en estos pacientes.

Desde la observación hecha por *Addis* en 1949<sup>1</sup> se ha señalado reiteradamente el aumento de la incidencia de fenómenos tromboticos en pacientes con síndrome nefrótico<sup>2-6</sup>.

Múltiples mecanismos se han propuesto para explicar la trombosis en estos casos: entre otros, hipoproteínea y disminución del volumen sanguíneo efectivo<sup>7</sup>, lipemia<sup>5</sup>, niveles bajos de

antibrombina circulante y fibrinógeno plasmático<sup>3</sup>. Aunque múltiples alteraciones han sido encontradas en los estudios de la coagulación, desde elevación de los factores plasmáticos de la coagulación<sup>8-10</sup>, hasta una disminución de su actividad<sup>11-13</sup>; parece que un estado de hipercoagulabilidad encontrado por algunos autores<sup>3,5-10</sup> podría ser importante en la tendencia al desarrollo de trombosis de estos pacientes.

### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 20 pacientes nefróticos en período sintomático antes del comienzo del tratamiento. Sus edades fluctuaron entre 1 y 14 años.

\* Médico especialista de I grado en hematología.

\*\* Médico especialista de I grado en pediatría.

\*\*\* Técnico de laboratorio clínico.

\*\*\*\* Médico especialista de II grado del laboratorio clínico.

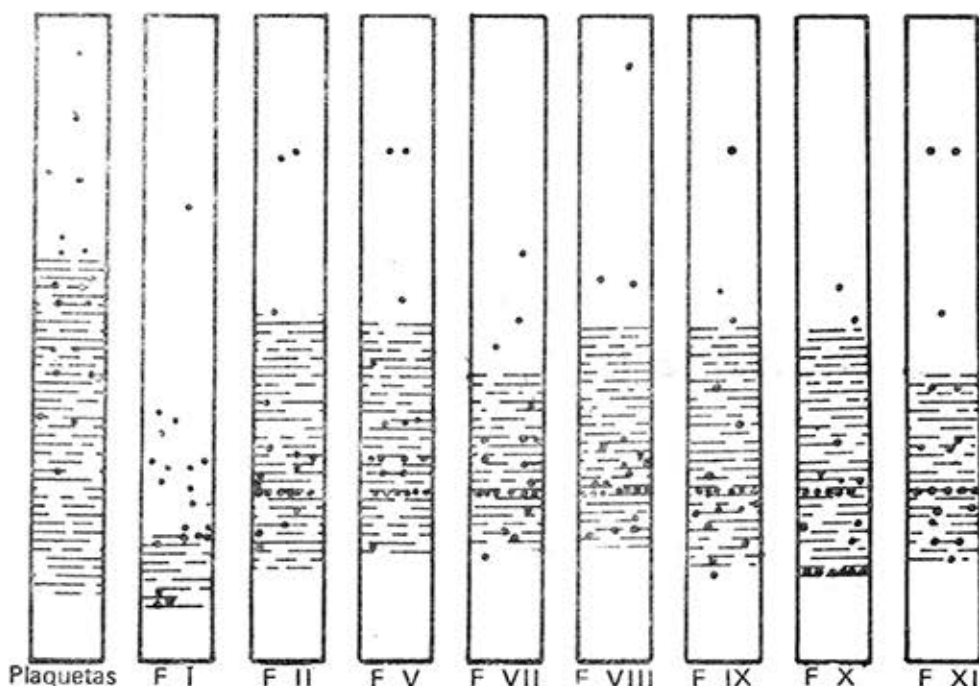


Gráfico 1. Resultados del estudio de la coagulación en nuestros pacientes (área sombreada: rango normal).

Los criterios diagnósticos para determinar la fase sintomática de la enfermedad fueron los siguientes: proteinuria de más de 2,5 g/m<sup>2</sup>/día, hipalbuminemia menos de 2,5 g/100 ml, presencia de edemas e hiperlipemia.

A todos los pacientes se les realizó biopsia renal.

Las pruebas de la coagulación se realizaron por los métodos habituales<sup>14</sup>.

La prueba de paracoagulación con sulfato de protamina se realizó según *Lipinski y Worinski*<sup>15</sup>. Los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) en suero y en orina se investigaron por el método inmunológico de inhibición de la hemaglutinación<sup>16</sup>.

Para el estudio de la función plaquetaria se utilizaron las siguientes pruebas: tiempo de sangramiento<sup>17</sup>, la disponibilidad del factor 3 plaquetario (F<sub>3</sub>P) fue medida por dos métodos diferen-

tes<sup>18,19</sup>. La retención de las plaquetas a las perlas de vidrio se realizó por el método de *Salzman*<sup>20</sup>. La agregación plaquetaria fue estudiada según *Born*<sup>21</sup> y *O'Brien*<sup>22</sup> en un agregómetro EEL. La agregación fue inducida por ADP (2 µg) epinefrina (5 µg) y colágeno (0,1 ml) preparado según la técnica de *Hovig*<sup>23</sup> utilizando 1 ml de plasma rico en plaquetas (PRP) que fue ajustado de 200 × 10<sup>9</sup>/1 plaquetas. La agregación plaquetaria fue medida según *Weiss y Rogers*<sup>24</sup>.

## RESULTADOS

En el estudio realizado 16 pacientes mostraron alteraciones en el mecanismo hemostático (80%). Salvo en un caso, todos presentaron alteraciones simultáneas en el mecanismo de la coagulación y en la función plaquetaria.

El gráfico 1 muestra los resultados del estudio de la coagulación en nuestros pacientes.

## CUADRO I

RESULTADOS OBTENIDOS EN 15 PACIENTES CON ALTERACIONES EN EL MECANISMO DE LA COAGULACION

Casos	Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /l)	Factor I (g/l)	Factor II (%)	Factor V (%)	Factor VII (%)	Factor VIII (%)	Factor IX (%)	Factor X (%)	Factor XI (%)	PDF suero	( $\mu$ g/ml) orina
1	232	640	66	100	100	76	78	50	90	4,00	*
2	352	780	105	100	62	110	100	50	100	0,64	*
3	429	1 388	100	100	105	115	58	80	160	0,24	*
4	350	438	76	140	130	120	140	50	70	0,92	*
5	360	560	110	120	100	115	100	105	60	0,65	*
10	222	620	100	100	90	105	50	105	100	1,00	*
11	280	520	100	68	100	100	100	100	100	0,24	*
12	294	720	115	120	100	100	90	70	100	0,24	*
13	392	440	300	300	240	124	92	240	88	0,65	*
14	330	640	80	126	100	105	70	100	300	*	*
15	321	757	296	300	200	350	300	100	300	0,32	*
16	468	256	152	142	130	100	160	110	125	0,16	*
17	398	220	205	215	184	222	218	200	205	6,25	*
18	322	620	100	120	115	130	88	50	130	*	*
19	335	576	125	140	150	225	110	100	100	0,45	*
Valores normales	150-350	186-436	50-200	64-200	68-170	68-200	56-200	50-200	60-170	< 10	< 0,25

\* No detectable.

## CUADRO II

RESULTADOS OBTENIDOS EN 11 PACIENTES CON ALTERACIONES EN LA FUNCION PLAQUETARIA

Casos	Tiempo de sangramiento	Disponibilidad del F <sub>3</sub> P (Kaolin)	Disponibilidad del F <sub>3</sub> P (VVR)	Adhesividad plaquetaria	Agregación plaquetaria		Colapso
					ADP	Epinefrina	
2	3,45	Normal	15	70	96	97	84
3	3,00	Normal	15	80	73	52	*
5	3,00	Normal	16	72	100	95	94
12	3,30	Normal	21	43	93	81	57
13	2,15	Normal	21	74	85	85	60
14	2,00	Normal	21	68	69	*	*
15	3,30	Normal	21	68	93	81	94
16	4,00	Normal	16	78	92	74	56
18	4,30	Anormal	20	60	77	69	52
19	5,00	Normal	20	70	95	91	97
20	4,00	Normal	20	76	98	86	*
Valores normales	1-5 min.	Normal	17-23 seg.	24-68%	> 66%	> 63%	> 60%

\* No agrega.

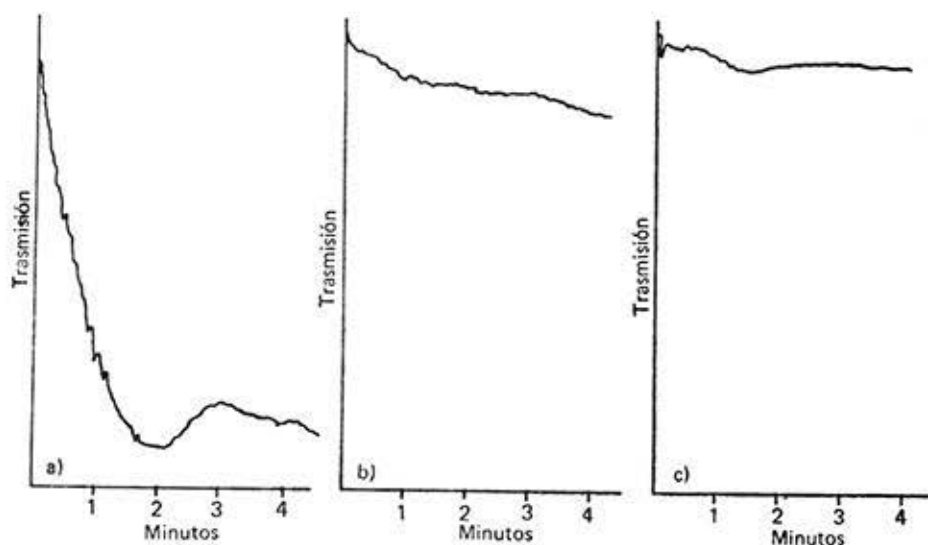


Gráfico 2. Caso 3. Agregación plaquetaria inducida por: a) ADP, b) Epinefrina, c) Colágeno.

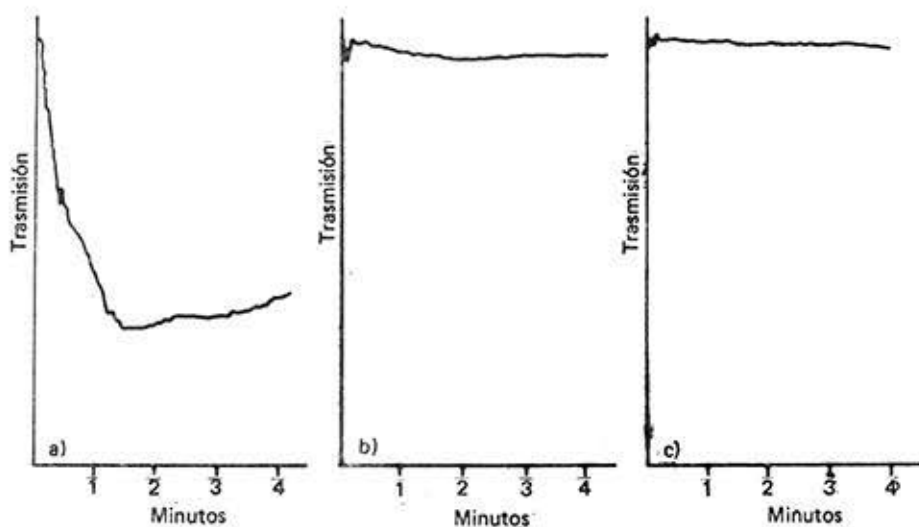


Gráfico 3. Caso 14. Agregación plaquetaria inducida por: a) ADP, b) Epinefrina, c) Colágeno.

El estudio de los 15 pacientes que presentaron alteraciones en el mecanismo de la coagulación se muestra en el cuadro I.

La hiperfibrinogenemia encontrada en 13 casos, fue el hallazgo más frecuente:

en 2 casos aislada; en 2 pacientes se acompañó de disminución de factores VII y IX y en el resto combinada con trombocitosis y con aumento de factores plasmáticos de la coagulación (II, V, VII, VIII, IX, X y XI). Seis pacientes muestra-

ron trombocitosis: en uno de ellos como única alteración y en el resto asociada con aumento de los factores plasmáticos de la coagulación. Los PDF en suero y orina y la prueba de paracoagulación con sulfato de protamina fueron normales en todos los casos.

El estudio de la función plaquetaria de los 11 pacientes que presentaron alteraciones se muestra en el cuadro II. Sólo en uno de estos casos no se asociaron trastornos del mecanismo de la coagulación.

Siete pacientes mostraron un aumento de la retención de las plaquetas a las perlas de vidrio; en dos de estos pacientes este aumento fue encontrado como alteración aislada y en el resto estuvo asociado con trastornos en la disponibilidad del  $F_{3P}$  y de la agregación. La agregación plaquetaria de ADP fue normal en todos los casos, con colágeno estuvo alterada en 6 pacientes, uno de los cuales mostró una disponibilidad de  $F_{3P}$  anormal. La agregación plaquetaria al colágeno y la epinefrina estuvo alterada en 2 pacientes: los resultados de los estudios de la agregación plaquetaria de estos pacientes se muestran en los gráficos 2 y 3.

#### DISCUSION

Los fenómenos trombóticos que se presentaron en pacientes con síndrome nefrótico han sido atribuidos a varias causas, entre ellas, la disminución de la antitrombina circulante, aumento del fibrinógeno plasmático, alteraciones en el metabolismo lipídico, deshidratación producida como consecuencia del tratamiento diurético<sup>3</sup> etcétera.

Nuestro estudio demuestra que en la fase sintomática del síndrome nefrótico son frecuentes las alteraciones hemostáticas y que éstas son compatibles con un estado de hipercoagulabilidad. En el mecanismo de la coagulación este fenómeno se refleja por aumento en los niveles de las plaquetas y los factores plasmáticos de la coagulación, especialmente del fibrinógeno, hallazgos informados por otros autores<sup>7-10</sup>.

La elevación de los factores plasmáticos de la coagulación ha sido relacionada con un aumento de su síntesis hepática, como consecuencia de la hipoalbuminemia<sup>10</sup>. Sin embargo, Kanfer et al<sup>8</sup> sólo encontraron esta correlación con el fibrinógeno.

Aunque la disminución de los factores VII, IX y XI entre otras, ha sido informada<sup>12,13,25-27</sup>, atribuyéndola a una pérdida por la orina<sup>11,12,26</sup>, sólo uno de nuestros casos mostró disminución de factor IX y otro de factor VII. Un número variable de pacientes presentaron aumento de estos factores.

Se ha informado por diferentes autores desde ausencia hasta niveles elevados de PDF en la orina<sup>8,17,19</sup>. Nuestros pacientes no mostraron elevación de PDF en la orina. Estas discrepancias en los resultados obtenidos podría estar en relación según Hall et al<sup>28</sup> y Bone et al<sup>29</sup>, a la selectividad de la proteinuria, de modo que los pacientes con proteinuria no selectiva serían aquéllos con excreción de fibrinógeno y PDF de elevado peso molecular. En nuestros casos, este mecanismo también podría explicar la baja frecuencia de disminución de algunos factores de la coagulación.

Los hallazgos del estudio de función plaquetaria también apoyan la presencia de un estado de hipercoagulabilidad, fundamentalmente el aumento en la retención de las plaquetas a las perlas de vidrio y la alteración de la disponibilidad del  $P_{3P}$ . Los trastornos de la agregación plaquetaria, encontrados en un número de nuestros casos, podrían explicarse por alteraciones de los lípidos del plasma en el cual están suspendidas<sup>9</sup>.

Ha sido informado en pacientes con trombosis posoperatoria una reacción anormal de las plaquetas al ADP<sup>30</sup>. En nuestros casos esta alteración se presentó con otros agentes agregantes.

Las alteraciones hemostáticas en nuestros pacientes no estaban relacionadas con la lesión renal primaria, hecho que ha sido informado por otros autores<sup>5</sup>. La demostración que un gran número de pacientes nefróticos durante la

fase sintomática de la enfermedad presentan un estado de hipercoagulabilidad previamente informado<sup>8,9</sup> podría explicar el aumento de la incidencia de los fenómenos trombóticos. Sin embargo, ninguno de nuestros pacientes presentó episodios trombóticos a diferencia de lo señalado por otros autores, que los han encontrado hasta en el 20% de sus casos<sup>8</sup>.

Estos hallazgos indican que otros factores pueden contribuir al desarrollo de los fenómenos trombóticos. El mantenimiento de un volumen sanguíneo circu-

lante adecuado podría considerarse de importancia. Una adecuada evolución de estos factores contribuiría a la prevención de esta complicación.

El tratamiento anticoagulante recomendado por algunos autores<sup>7-10</sup> así como el uso de agentes antiagregantes, podría ser beneficioso en algunos casos. Sin embargo, para reducir la incidencia de trombosis, debe prestarse atención a una diuresis cuidadosa y al mantenimiento de un volumen sanguíneo circulante efectivo.

#### SUMMARY

Almagro, D. et al. *Hemostatic disorders in nephrotic syndrome. A preliminary report.* Rev Cub Ped 52: 3, 1980.

An increased incidence of deep vein thrombosis in nephrotic patients has been repeatedly reported. Coagulation mechanisms and platelet function were studied in 20 patients with a nephrotic syndrome during the symptomatic period. 75% of them had blood coagulation disorders as thrombocytosis, increased fibrinogen levels and an increase of other plasma coagulation factors. 55% of patients had platelet function defects as increased platelet adhesion to glass pearls and a shortage of  $F_{2P}$  releasing time; less frequently platelet aggregation changes were found. These disorders were not interrelated to the primary renal lesion. These findings suggest that during the symptomatic period of nephrotic syndrome there is a hypercoagulability state. The importance of other factors which could contribute to the development of thrombotic phenomena in these patients is emphasized.

#### RÉSUMÉ

Almagro, D. et al. *Altérations de l'hémostase dans le syndrome néphrotique. Rapport préliminaire.* Rev Cub Ped 52: 3, 1980.

L'augmentation de l'incidence des thromboses des veines profondes chez des patients néphrotiques a été rapportée à plusieurs reprises. Cette étude a porté sur le mécanisme de la coagulation et sur la fonction plaquettaire chez 20 patients ayant syndrome néphrotique, pendant la période symptomatique. 75% des patients présentaient des altérations dans la coagulation sanguine: thrombocytose, augmentation de la concentration du fibrinogène et d'autres facteurs plasmatiques de la coagulation, 55% des patients ont présenté des défauts dans la fonction des plaquettes: augmentation de la rétention des plaquettes aux perles de verre; réduction du temps de libération du  $F_{2P}$ ; et moins fréquemment, on a aussi trouvé altération dans l'agrégation plaquettaire. Ces troubles n'étaient pas en rapport avec la lésion rénale primaire. Ces trouvailles suggèrent que pendant la période symptomatique du syndrome néphrotique il existe un état d'hypercoagulabilité. Il faut mettre l'accent sur l'importance d'autres facteurs qui peuvent contribuer au développement de phénomènes thrombotiques chez ces patients.

## РЕЗЮМЕ

Альмагро, Д. и др. Нарушения гемостази при нефротическом синдроме. Предварительная информация. *Rev Cub Ped* 52: 3, 1980.

В многочисленных материалах повторяется информация об увеличении случаев тромбоза глубоких вен нефротических пациентов. Было проведено исследование механизма коагулирования и плакетарной функции у 20 пациентов с нефротическим синдромом в течении симптоматического периода. 75% из общего числа пациентов показали нарушения в коагулировании крови: тромбоцитоз, повышение фиброгена в концентрации и другие плазматические факторы коагулирования. 55% из пациентов представили нарушения в функции плакет: увеличение плакет на стеклянные жемчужины и снижение времени освобождения  $F_{3P}$ , с меньшей частотой были обнаружены нарушения в плакетарной агрегации. Все эти поражения не были связаны с первичным почечным поражением. Все эти обнаружения предполагают, что в течении симптоматического периода нефротического синдрома имеет место гиперкоагулирующее состояние, специально подчеркивается значение других факторов, которые могут способствовать развитию тромбозных явлений у этих пациентов.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Addis, T.* Glomerular Nephritis (Mac Millan Co., New York, 1949).
2. *Khorkhanim, R.C. et al.* Unilateral renal vein thrombosis with nephrotic syndrome. *Br Med J* 1: 1523, 1966.
3. *Levin, S.E. et al.* Thrombosis of the pulmonary arteries and nephrotic syndrome. *Br Med J* 1: 153, 1967.
4. *Pollak, V.E. et al.* Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. *Am J Med* 21: 496, 1956.
5. *Stiehm, E.R.; C.W. Trygstad.* Solid products of fibrin in human renal disease. *Am J Med* 46: 774, 1969.
6. *Symchych, P.S.; E.V. Perrin.* Thrombosis of the main pulmonary artery in nephrosis. *Am J Dis Child* 110: 636, 1965.
7. *Clackson, A.R. et al.* Coagulation and renal disease. *Med J Aust* 1: 573, 1976.
8. *Kanfer, A. et al.* Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia. *Thromb Diath Haemorrh* 24: 562, 1970.
9. *Kendall, A.G. et al.* Nephrotic syndrome a hyper coagulable state. *Arch Intern Med* 127: 1021, 1971.
10. *Salvador, J.M. y otros.* Reduction de L'hyperfibrinemie des syndromes nephrotiques par la defibrase. *J Urol Nephrol* 9: 691, 1975.
11. *Epstein, O. et al.* Factor VII deficiency associated with nephrotic syndrome. *Br Med J* 1: 1361, 1976.
12. *Handley, D.A.; J.R. Lawrence.* Factor IX deficiency in the nephrotic syndrome. *Lancet* I: 1079, 1967.
13. *Rohman, F. et al.* Factor IX deficiency in the nephrotic syndrome: Studies with prothrombin complex concentrate. *J Urol* 113: 853, 1975.
14. *Almagro, D. y otros.* Trastornos de la coagulación en la sepsis del niño. *Sangre* 18: 467, 1973.
15. *Lipinski, B.; K. Woroski.* Detection of soluble fibrin monomer complexes in blood by means of protamini sulphate test. *Thromb Diath Haemorrh* 20: 44, 1968.
16. *Merskey, C. et al.* A rapid, simple sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum. *Proc Soc Biol Med* 131: 871, 1969.
17. *Ivy, A.C. et al.* The standardization of certain factors in the cutaneous "Venostasis" bleeding time technique. *J Lab Clin Med* 26: 1812, 1941.
18. *Hardisty, R.H.; R.A. Hutton.* The Kaolin clotting time of platelet rich plasma: A test of platelet factor 3 availability. *Br J Haemat* 11: 258, 1965.



19. *Spaet, T.H.; J. Curtron.* Studies on platelet factor-3 availability. *Br Haemat* 11: 269, 1965.
20. *Salzman, E.W.* Measurement of platelet adhesiveness: a simple in vitro technique demonstrating an abnormality in Von-Willebrand's disease. *J Lab Clin Med* 62: 224, 1963.
21. *Born, G.U.R.; M.J. Cross.* The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 168: 178, 1963.
22. *O'Brien, J.R.* Platelet aggregation II. Some result from a new method of study. *J Clin Pathol* 15: 542, 1962.
23. *Hovlg, J.* Aggregation of rabbit blood platelets produced in vitro by saline extract of tendons. *Thromb Diath Haemorrh* 9: 248, 1963.
24. *Weiss, H.J.; J. Rogers.* Thrombocytopenia due to abnormalities in platelets release reaction. Studies on six unrelated patients. *Blood* 39: 248, 1963.
25. *Lange, L.G. et al.* Activation of Hageman factor in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 56: 565, 1974.
26. *Natelson, E.A. et al.* Acquired factor IX deficiency in the nephrotic syndrome. *Am Inter Med* 73: 373, 1970.
27. *Sturgill, B.C.* Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 120: 708, 1967.
28. *Hall, C.L. et al.* Urinary fibrin-fibrinogen degradation products in nephrotic syndrome. *Brit Med J* 1: 419, 1975.
29. *Bone, J.M. et al.* On the origin of urinary fibrin-fibrinogen related antigen in glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 89: 1043, 1977.
30. *O'Brien, J.R. et al.* Platelet function studies before and after operation and the effect of post-operative thrombosis. *J Lab Clin Med* 83: 342, 1974.

Recibido: noviembre 28, 1979.

Aprobado: diciembre 20, 1979.

Dra. *Delfina Almagro*  
 Instituto de Hematología  
 e Inmunología  
 Calzada de Aldabó y Calle E  
 Altahabana  
 Ciudad de La Habana.