

Artículo original

Complicaciones tromboembólicas en niños con síndrome nefrótico primario

Dres. Javier Ruscasso¹⁻², Ricardo Rahman¹⁻², Mónica Martínez³, Francisco Spizzirri^{1-2†}, Norma Bibiloni¹ y Javier Zalba¹

RESUMEN

Introducción. Las complicaciones tromboembólicas, en niños con síndrome nefrótico, aunque infrecuentes, se cuentan entre las interurrencias más graves.

Objetivo. Descripción de nuestra experiencia en pacientes con síndrome nefrótico que han padecido episodios de complicaciones tromboembólicas, su incidencia, presentación clínica, anomalías de laboratorio, métodos auxiliares de diagnóstico empleados, tratamiento y evolución.

Población, material y métodos. Se estudiaron en forma retrospectiva 610 niños con síndrome nefrótico primario asistidos en el Servicio de Nefrología del Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica" de La Plata (Argentina), en un período de 32 años (1969-2001). Se analizaron 9 pacientes en los cuales se determinó la presencia de complicaciones tromboembólicas, su presentación clínica, localización, factores condicionantes, laboratorio, tratamiento y evolución.

Resultados. En 9 de 610 pacientes con síndrome nefrótico (incidencia: 1,47%) se detectaron 11 episodios de trombosis. Cinco de ellos presentaron un síndrome nefrótico corticosisensible (2 corticoides dependientes) y 4 corticoides resistentes. Se efectuaron biopsias renales percutáneas en 5 (3 cambios mínimos y 2 glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II). Las localizaciones de las complicaciones tromboembólicas fueron variadas: cerebro (n= 6), venas profundas de miembros inferiores (n= 5), senos intracraneales (n= 2), venas ilíacas, venas renales, vena cava, un trombo intracardíaco y tromboembolismo pulmonar (estas 5 últimas como parte de un evento tromboembólico generalizado en un mismo paciente). Todos los episodios se desarrollaron durante una recaída del síndrome nefrótico, bajo tratamiento esteroideo. Según la localización, la complicación tromboembólica se confirmó mediante ecografía Doppler color, tomografía axial computada, angiografía radiológica y tomográfica o angiorresonancia magnética.

Se detectaron anomalías de factores de la coagulación, favorecedores de trombosis, como déficit de antitrombina 3 en 8/8, elevación del fibrinógeno en 8/8, hiperplaquetosis en 5/9. Otros factores que pudieron haber influido en las complicaciones tromboembólicas fueron: venopunturas previas, vómitos, administración de diuréticos, deshidratación, inmovilización y antecedentes traumáticos.

Los episodios de complicaciones tromboembólicas se trataron inicialmente con heparina EV o heparina de bajo peso molecular (9/11), infusión de antitrombina III EV (6/11) e infusión de plasma

fresco congelado (2/11), continuando con anticoagulantes orales (7/11). Ocho pacientes se controlaron con posterioridad a los episodios durante un promedio de 39,6 meses. La evolución resultó en recuperación total en 7 de los 11 episodios, secuelas neurológicas de moderada intensidad en 3 e insuficiencia renal crónica terminal en 1. Ningún paciente falleció.

Conclusión. Las complicaciones tromboembólicas en pacientes nefróticos son infrecuentes aunque graves. Todas ellas se produjeron en recaída del síndrome nefrótico. Se detectaron anomalías de la coagulación y factores predisponentes como posibles condicionantes para su desarrollo. Mediante tratamiento precoz con anticoagulantes y antitrombina III se logró recuperación en la mayoría de los casos.

Palabras clave: síndrome nefrótico, trombosis, complicaciones tromboembólicas.

SUMMARY

Introduction. Thromboembolic episodes, although infrequent, are one of the most severe and life-threatening complications found in children with nephrotic syndrome.

The primary aim of this study was to describe retrospectively our experience with these patients, their clinical and laboratory abnormalities, treatment and evolution.

Population, material and methods. From 1969 to 2001 we assisted 610 children with primary nephrotic syndrome in the Department of Pediatric Nephrology (Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica", La Plata, Argentina). They were retrospectively studied for clinically apparent thromboembolic complications.

Results. Nine out of 610 (1.47%) had 11 apparent thromboembolic complications during a relapse of their NS. Five were defined as steroid-responsive (two of them had steroid-dependent relapses) and 4 as steroid-resistant. Five were biopsied: 3 showed minimal-change disease and 2, type II membranoproliferative glomerulonephritis. The most commonly affected vessels were cerebral (n= 6), deep leg veins (n= 5) and intracranial sinuses (n= 2). One of the patients had a generalized thromboembolic complication affecting the inferior vena cava, iliac, renal, cerebral and deep leg veins, and a pulmonary thromboembolic episode. Hemostatic abnormalities, such as significant decrease in plasma concentration of antithrombin III (8/8), high fibrinogen level (8/8) and thrombocytosis (5/9), were detected. Other risk factors found in our patients were: use of diuretics, dehydration, trauma, venopuncture and

1 Servicio de Nefrología. Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica". La Plata, Argentina.

2 Cátedra "A" de Pediatría. Universidad Nacional de La Plata.

3 Servicio de Hematología. Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica". La Plata, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Rahman
Calle 44, 970 Piso 11 (1900)
La Plata, Argentina.
rahman@netverk.com.ar

immobilization. The episodes were treated with heparin (9/11), antithrombin III and/or fresh frozen plasma infusion (6/11), followed by oral anticoagulation (7/11). Seven of 11 patients achieved full recovery, while 3/11 had partial neurological recovery and only one reached an end-stage renal failure due to bilateral renal vein thrombosis. No one died as a consequence of apparent thrombotic complication.

Conclusions. Thromboembolic episodes, although infrequent, are one of the most severe life-threatening complications found in children with nephrotic syndrome. All of them were seen during nephrotic relapses. We detected coagulation disturbances and certain predisposing factors that may have contributed to the thrombotic episodes. Early anticoagulation and antithrombin III replacement were successful in most patients.

Key words: *nephrotic syndrome, thromboembolic complications, thrombosis.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico (SN) se caracteriza por presentar proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema generalizado y trastornos del metabolismo lipídico. A través de las variaciones que produce en la concentración de diversas proteínas plasmáticas, afecta al organismo en su conjunto, condicionando una serie de alteraciones de la coagulación.¹ La hipercoagulabilidad que presentan estos pacientes es un fenómeno bien conocido.²⁻⁴ Se debe a anomalías de la mayoría de los factores de coagulación, en la función plaquetaria y en el sistema fibrinolítico. Como consecuencia de ellas está aumentado el riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas (CTE), tanto arteriales como venosas que, según su localización y extensión, pueden, inclusive, poner en riesgo la vida.^{5,6} A su producción pueden contribuir factores como el reposo, uso de diuréticos, deshidratación, tratamiento corticoideo y traumas vasculares.

Las CTE son menos frecuentes en el SN en edad pediátrica que en el del adulto. En este grupo etario, en un considerable número de pacientes asintomáticos, no se reconoce el diagnóstico del evento trombotico.^{1,3,7}

Nuestro objetivo en el presente trabajo fue analizar retrospectivamente la incidencia, el curso clínico, las alteraciones de laboratorio, los métodos de diagnóstico, así como el tratamiento y la evolución de los pacientes con SN que padecieron CTE asistidos en nuestra institución.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los años 1969 y 2001 se asistieron en el Servicio de Nefrología del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata 610 niños menores de 16 años, que padecieron SN primario, con diversa base histológica y comportamiento clínico.

Se analizaron en este trabajo, en forma retrospectiva, las historias clínicas de 9 de ellos en los cuales se diagnosticaron 11 episodios de CTE. Se consignaron los signos clínicos que orientaron a la presencia de CTE, su localización, factores condicionantes, valores de laboratorio, tratamiento y evolución, así como los estudios por imágenes que se emplearon para confirmarlo (ecografía Doppler color, tomografía axial computada, angiografía radiológica y tomográfica, angiorresonancia magnética). No se efectuaron estudios radioisotópicos de ventilación-perfusión pulmonar u otros métodos dirigidos a detectar episodios de CTE sin evidencia clínica. A 5 se les realizó biopsia renal (BR) percutánea. En relación con el SN, se evaluaron los datos de proteinuria, proteinograma, perfil lipídico y las alteraciones de los siguientes factores de coagulación: fibrinógeno (VN <400 mg/dl), antitrombina 3 (AT III) (VN $\geq 75\%$), plaquetas (VN 150.000-400.000/mm³); en 3 pacientes se realizaron estudios de trombofilia.

Todos ellos cumplieron con los criterios clásicos (modificados) de las definiciones de SN publicadas por el Estudio Internacional de Enfermedades Renales en la Infancia (ISKDC) en 1978:⁸ grupo de afecciones caracterizadas, desde el punto de vista bioquímico, por presentar proteinuria masiva (≥ 50 mg/kg/día o ++ o más por tira reactiva o índice albúmina/creatinina en primera orina matinal >200 mg/mmol) sostenida, que genera hipoalbuminemia $<2,5$ g/l, trastornos del metabolismo lipídico y clínicamente, edema generalizado. Remisión completa: reducción de la proteinuria a límites fisiológicos: <5 mg/kg/día o negativo o trazas por tira reactiva durante 3 días consecutivos. Recaída: edema y proteinuria masiva en 3 días no consecutivos, habiendo estado previamente en remisión. Recaídas frecuentes (RF): dos o más recaídas en los 6 meses siguientes al episodio inicial o 3 recaídas en cualquier período de 12 meses.

Corticosenible (CS): remisión completa dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento esteroideo. Corticorresistente (CR): persistencia de la proteinuria después de 4 semanas de tratamiento con prednisona. Puede ser inicial (I) o presentarse después de un tiempo variable, durante el cual hubo corticosensibilidad (corticorresistencia tardía). Corticodependiente (CD): dos recaídas consecutivas o más durante el tratamiento, usualmente al pasar a esquema alterno o dentro de las 2 semanas posteriores a su finalización.

El tratamiento inicial del SN consistió en prednisona a 60 mg/m²/día (dosis máxima 80 mg/día) durante 4-6 semanas, pasando luego a régimen de días alternos a 40 mg/m² durante otras 4-6 semanas. En las recaídas se inició un esquema diario de prednisona a 60 mg/m² hasta 3 días consecutivos de remisión, continuando con el régimen de días alternos hasta completar 4-6 semanas a 40 mg/m². El sodio dietético se restringió en todos los casos y la ingesta de líquidos se limitó cuando el Na sérico era inferior a 130 mEq/l. El uso de diuréticos de asa y tiazidas se restringió a casos de anasarca que ocasionara trastornos al paciente. No se utilizó albúmina endovenosa. Se trató de evitar el reposo en cama.

Los episodios de CTE se trataron con

heparina (endovenosa y de bajo peso molecular), infusión intravenosa de ATIII, transfusiones de plasma fresco congelado, continuando posteriormente con tratamiento anticoagulante oral (acenocumarol) y antiagregantes plaquetarios (AAS).

En el análisis de los datos cuantitativos se determinaron los valores de media y rango.

RESULTADOS

De 610 niños con SN primario, 9, todos en recaída (frecuencia 1,47%), desarrollaron 11 episodios de CTE (el paciente N° 4 presentó 3 eventos trombóticos). Las características clínicas de estos pacientes se pueden apreciar en la *Tabla 1*. Seis fueron varones (relación varón: mujer=2:1). En nuestra casuística, el promedio de edad al inicio del SN fue de 80 meses (6,66 años). Al ocurrir el episodio trombótico el paciente más pequeño tenía 29 meses. De los 9 pacientes con CTE, en 5 el primer episodio ocurrió dentro de los 3 meses y en otros 2 durante el primer año del diagnóstico del SN, con un promedio de 19,72 meses (1,64 años) y un rango de 1 mes a 126 meses.

Todos los pacientes se categorizaron como SN primarios.

Cinco de nueve niños se comportaron inicialmente como CS [2 de ellos presentaron recaídas frecuentes (RF)] o fueron corticode-

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con síndrome nefrótico y complicaciones tromboembólicas

Paciente número	Edad SN (meses)	Sexo	Biopsia renal	Categoría del SN	Intervalo (meses) después del inicio del SN	N° CTE
1	18	F	No	CS-RI	45	1
2	48	M	No	CS-CD	27	1
3	144	F	No	CS-CD	9	1
4	38	M	CM+IgM mesangial	CRI-CFS-CD	1 121 126	3
5	148	M	GNMP II c/semilunas	CR-IRCT	1	1
6	14	M	No	CS	1	1
7	63	F	CM	CS-RI	7	1
8	139	M	GNMP II	CR	2	1
9	108	M	CM	CR	3	1

SN: síndrome nefrótico; F: femenino, M: masculino; CTE: complicación tromboembólica; CS: corticosensible; CD: corticodependiente; CRI: corticorresistente inicial; CFS: ciclofosfamida sensible; RI: con recaídas infrecuentes; CM: cambios mínimos; GNMP II: glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal.

pendientes (CD), otro RI y otros 4 CR. En razón de ello se realizaron biopsias en 5 pacientes; 3 presentaron cambios glomerulares mínimos (CM) y 2, glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II [una de ellas con proliferación extracapilar (semilunas) en más del 50% de los glomérulos (17/23)]. De los pacientes con CM, uno se comportó como CS, otro como CR y el tercero también como CR pero sensible a la ciclofosfamida; posteriormente pasó a la categoría de CD.

En la evaluación inicial de laboratorio, en la mayoría de los pacientes se encontró, además de los parámetros bioquímicos propios de un SN en recaída (proteinuria masiva, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia) (Tabla 2), hiperplaquetosis, elevación del fibrinógeno (media: 809,5 mg/dl; r: 410 \geq 1.000) y descenso de los valores de AT III. En 8 de los episodios, el nivel de AT III se encontraba por debajo del 75% (media: 58,25%; r: 31-74%). En el paciente 9 no se consignaron datos de laboratorio (a excepción de la proteinuria) por haber sido asistido inicialmente en otra institución. Si bien no se consignan en la Tabla 2, el paciente 5 con función renal normal previa al episodio de trombosis de las venas renales, presentó súbitamente parámetros de insuficiencia renal (anuria, elevación de urea y creatinina séricas), mientras en el resto de los pacientes estos parámetros no se elevaron en forma significativa.

En la Tabla 3 se pueden observar la localización de la CTE, los posibles eventos que pueden haber contribuido a su producción, los métodos auxiliares de diagnóstico empleados, el tiempo de seguimiento y la evolución de los pacientes. Se evidenció, en nuestros pacientes, un predominio de las lesiones venosas sobre las arteriales; las localizaciones más frecuentes fueron las encefálicas y las venas profundas de miembros inferiores.

Todos estaban recibiendo corticoides y 5, diuréticos; 3 tuvieron signos de deshidratación previa y en 3 se comprobó traumatismo vascular previo del vaso afectado (2 venopunturas y un traumatismo por un accidente de bicicleta).

El cuadro clínico de las trombosis venosas profundas de miembros inferiores se manifestó por trastornos del retorno venoso, como aumento del diámetro del miembro, edema, lentificación de su circulación, cianosis y dolor localizado en la extremidad. Las trombosis del sistema nervioso central (parénquima cerebral, senos venosos cerebrales) se manifestaron a través de síntomas como alteraciones del estado de conciencia (desde somnolencia o irritabilidad hasta coma), convulsiones, paresias o parálisis, estrabismo (signos de focalización). El compromiso venoso bilateral renal se evidenció por un fallo renal anúrico.

Seis de 9 pacientes tuvieron recuperación

Tabla 2. Laboratorio al ingreso

Paciente número	Hto. (%)	Plaquetas /mm ³	AT III	Fibrinógeno (mg/dl)	Proteinuria	Albúmina (mg/dl)	Colesterol (g/l)
1	46	450.000	41%	600	Masiva	1,5	2,74
2	42	370.000			Masiva	0,98	
3	49	254.000	67%	902	Masiva	1,5	
4 a		380.000			Masiva		2,94
b			71%	567	Masiva		
c	51	497.000	74%	410	Masiva	0,8	5,80
5	27	404.000	71%	997	Masiva	2,0	-
6	35	487.000	51%	>1.000	Masiva	1,68	4,9
7	44	559.000	31%	>1.000	Masiva	1,57	-
8	27	201.000	60%	>1.000	Masiva	2,4	-
9	-	-	-	-	Masiva	-	-

Hto: hematócrito; AT III: antitrombina III.

4 a, b y c= corresponde a cada evento tromboembólico.

funcional completa por recanalización del vaso trombosado, los otros 3 quedaron con secuelas: uno de ellos (paciente 5) con secuela renal (IRCT) y otros 2 (pacientes 4 y 8), con moderadas secuelas neurológicas. En la TAC de los pacientes 4, 5 y 8 se observaron imáge-

nes compatibles con secuelas lesionales. Ninguno falleció. Diez de los 11 episodios se controlaron por un tiempo promedio después del alta de 39,6 meses.

En la *Tabla 4* se puede observar el tratamiento realizado inmediatamente después

TABLA 3. Características de las complicaciones tromboembólicas

Paciente número	Localización	Eventos concomitantes	Método de diagnóstico	Seguimiento (meses)	Evolución
1	TVP MMI	D-V-DH-C	TAC- AG	12	Curación
2	TVP MID Cerebral	D-V-C-I	Eco. D-TAC	0	Curación
3	T. senos cerebrales	DH-C	TAC-Eco D-Angio RMN	35	Curación
4	a. Cerebral	C	TAC	167	Trast. maduración
	b. TVP, MII	Traumatismo-C	Eco. D	47	Curación
	c. Cerebral	C	TAC	42	Paresia MSD
5	TVP MI, V. ilíaca y renales Cerebral, Pulmonar	C	TAC Eco-Eco. D	42	Secuelas IRCT
6	Senos cerebrales	C	TAC Eco. D	9	Curación
7	Cerebral	C-D	TAC Angio TAC	8	Curación
8	Cerebral	C	TAC	28	Secuelas: trastornos de conducta y motricidad fina
9	T.V.P. MID	C-D-DH	Eco. D	6	Curación

T: trombosis; TVP: trombosis venosa profunda; TE: tromboembolismo; MI: miembros inferiores; MID: miembro inferior derecho (I: izquierdo); D: diuréticos; V: venopuntura; C: corticoides; I: inmovilización; DH: deshidratación; TAC: tomografía axial computada; Eco. D: ecografía Doppler; Angio: angiografía; RMN: resonancia magnética nuclear.

TABLA 4. Tratamiento de las complicaciones tromboembólicas

Paciente número	Heparina EV	Heparina bajo PM	Acenocumarol	AAS	AT III EV	Otros
1	+	-	+	-	+	Plasma fresco congelado
2	+	-	+	-	-	-
3	-	+	+	-	+	-
4	-	-	-	-	-	-
	+	+	+	+	-	-
5	-	-	-	+	+	-
	+	+	+	+	-	Plasma fresco congelado
6	-	+	+	-	+	-
7	-	+	+	-	+	-
8	+	-	-	+	+	-
9	+	+	+			

AAS: ácido acetilsalicílico; AT III: antitrombina 3.

del diagnóstico. El primer episodio de CTE del paciente 4 se diagnosticó en forma retrospectiva una vez superado y por lo tanto, evolucionó espontáneamente sin tratamiento.

CONCLUSIONES

Las CTE, aunque infrecuentes (1,47%), constituyen probablemente las complicaciones de mayor gravedad que pueden presentarse en niños con SN. Todos los episodios trombóticos se produjeron en recaídas del SN, bajo tratamiento esteroideo. En todos los casos el diagnóstico se confirmó por medio de estudios por imágenes. Las anomalías de la coagulación detectadas fueron el déficit de AT III, hiperfibrinogenemia e hiperplaquetosis. Otros factores que pudieron haber contribuido al desarrollo de los eventos trombóticos incluyeron la deshidratación por pérdidas gastrointestinales (vómitos, diarrea) o debida al uso de diuréticos, el tratamiento con corticoides, inmovilización y traumatismos vasculares previos, circunstancias que deberían evitarse en niños con SN.

DISCUSIÓN

Numerosas complicaciones pueden producirse en el SN como consecuencia de las alteraciones orgánicas desencadenadas a partir de la proteinuria masiva. Así, se han descrito infecciones (en especial peritonitis y celulitis), alteraciones metabólicas (dislipemias, etc.), desnutrición, retraso del crecimiento, insuficiencia renal y trombosis vasculares.^{1,9} A ellas pueden sumarse las complicaciones derivadas del uso de los esteroides e inmunosupresores. Un estado de hipercoagulabilidad, con el consiguiente riesgo de trombosis, tanto arteriales como venosas, es una de las complicaciones más graves e inclusive fatales del SN.^{1,2,7,9}

Si bien menos frecuentemente que en el adulto,^{6,10} las CTE se evidencian clínicamente en niños con SN en un porcentaje que varía con las distintas revisiones, entre 1,8% en 64/3.377 SN,¹¹ 2%¹² y 4,4% en 9/204 SN.⁶ En una reciente búsqueda en Medline, basada en 90 citas, Andrew y col.² recopilaron 148 casos en 4.224 niños con SN (3,5%). Hoyer y col.⁷ consideran que si se estudiaran todos estos pacientes con métodos avanzados de diagnóstico, como la relación ventilación-perfusión pulmonar, el porcentaje se incrementaría notablemente. Estos auto-

res encuentran embolias pulmonares subclínicas en un 27,9% de los casos por medio de estudios de perfusión pulmonar con radioisótopos. La incidencia en nuestro servicio de 9 casos en 610 SN primarios (1,48%) se asemeja a la citada en primer lugar, si se considera que no se efectuaron estudios centellográficos de pulmón o ecografías Doppler a todos los pacientes.

En una recopilación de 57 estudios, Andrew y col.² comprobaron correlación entre la edad, duración de la enfermedad y la presentación de CTE. Los mismos autores refirieron que 61% de las CTE ocurrieron dentro de los 3 meses del diagnóstico del SN y en los menores de un año dentro del mes del inicio. En nuestra casuística, el promedio de edad al inicio del SN fue de 80 meses (6,6 años). Al ocurrir el episodio trombótico, el paciente más pequeño tenía 2 años y 5 meses. De los 9 pacientes con CTE, en 5 el primer episodio ocurrió dentro de los 3 meses y otros 2 antes del año del diagnóstico del SN, con un promedio de 19,7 m. Con ello se muestra que, en general, el episodio de CTE se presenta precozmente en el curso de la enfermedad.

La localización de las CTE en 85/148 SN recopilados² fue de 30% de trombosis venosas renales, 21% pulmonares, 27% arteriales y 27% venosas profundas. Egli¹¹ observó un predominio en miembros inferiores. En nuestros 9 casos (1 de ellos con 3 eventos) predominaron los episodios venosos sobre los arteriales. Se evidenciaron múltiples localizaciones, como cerebrales (n= 6) (en 2 ocasiones diferentes en el paciente 4), venas profundas en miembros inferiores (n= 5), senos venosos cerebrales (n= 2), trombosis bilateral de venas renales (n= 1) (como consecuencia de la cual desarrolló una insuficiencia renal crónica terminal), vena cava inferior (n= 1), venas ilíacas (n= 1) y pulmonar (n= 1). El paciente 4 presentó, en total, tres episodios separados, el primero y el tercero localizados en cerebro y el segundo, una trombosis venosa profunda femoral izquierda. La tendencia a la recurrencia ya ha sido señalada por otros autores.⁶ El paciente 5 presentó un episodio de CTE difuso que comprometió al mismo tiempo las venas ilíaca izquierda, cava inferior, ambas renales, trombo intracardíaco, detectándose además tromboembolismo

pulmonar y una lesión cerebral.

Con respecto a la CTE del SNC, ésta debería sospecharse en todo paciente con SN que presente signos de hipertensión endocraneana o cualquier manifestación neurológica. En nuestros pacientes con CTE del sistema nervioso central, ésta se sospechó basándose en la presencia de signos como cefalea intensa, vómitos, alteraciones de la conciencia, paresias, estrabismo, convulsiones, y hemiplejías.

Existen referencias de CTE precedidas por traumatismo de los vasos, punciones vasculares, etc. que, al lesionar el endotelio, favorecerían la formación de coágulos.^{1,13} El comportamiento de éstos en relación con la enfermedad determina que, aquellos pacientes que presentan recaídas más frecuentes, probablemente tienen mayor riesgo de padecer CTE. De los 9 que las padecieron, 4 eran CRI y 5 CS (2 de ellos CD).

En el SN se presentan alteraciones en la concentración plasmática de numerosas proteínas activas en los mecanismos reguladores de la coagulación y la fibrinólisis² así como hiperviscosidad sanguínea, a la que contribuirían factores condicionantes de la hemoconcentración, como la hipovolemia, la deshidratación por pérdidas gastrointestinales (vómitos, diarrea) o debida al uso de diuréticos¹ y además, el aumento del fibrinógeno.^{3,9,14} En nuestros casos, la hipoalbuminemia, condicionante de hipovolemia, sumada a situaciones de deshidratación, uso de diuréticos, corticoides, inmovilización y traumatismos vasculares previos, probablemente favorecieron las CTE. Ya en 1985, Llach¹⁵ observó una mayor incidencia de CTE cuando los niveles de ATIII se encontraban por debajo del 75% de lo normal. Citak y col.³ encontraron niveles descendidos de AT III ($68,2 \pm 23,4\%$) y fibrinógeno >750 mg/dl en pacientes con SN y trombosis. Los niveles de AT III aumentaron luego del tratamiento. Ésta ha sido identificada como la anomalía causal más probable de los fenómenos de CTE en niños con SN.^{2,3,9} En 8 de los episodios descritos aquí, el nivel de AT III se encontraba por debajo del 74% (promedio: 58,2%). Citak y col.³ refieren una significativa correlación entre los niveles de AT III plasmáticos y albuminemia, debido a que el peso molecular y la carga eléctrica de la AT III resulta similar a la de la albúmina, per-

diéndose ambas por orina. Schnaper y col.,⁴ por el contrario, cuestionan la importancia de la AT III en las CTE del SN. Si bien aparentemente resulta importante el papel de la AT III, se han comprobado en estos pacientes alteraciones múltiples, como aumento del fibrinógeno, factores II, V, VII, VIII, X y XIII (sobre todo fibrinógeno y factor VIII) y de componentes del sistema fibrinolítico, incrementado número de plaquetas y aumento de la agregabilidad plaquetaria.² La concentración plasmática de fibrinógeno está elevada desde el inicio del SN, probablemente como manifestación del aumento de la síntesis de proteínas y condiciona alteraciones como el aumento de la formación de complejos de fibrina, aumento de la viscosidad sanguínea e hiperagregación plaquetaria,^{3,9,14,15} que incrementarían el riesgo de CTE. En los 8 episodios en los que se midió el fibrinógeno, los valores fueron superiores al rango normal. Existen publicaciones^{2,3,16} que resaltan el rol de las anomalías de concentración o de la actividad de las llamadas proteínas C y su cofactor, proteína S (anticoagulantes K-dependientes). En 3 de nuestros pacientes se efectuaron estudios de trombofilia que resultaron normales.

Se considera que, además, la hipoalbuminemia y los niveles elevados de colesterol, contribuirían al incremento del riesgo de CTE.^{3,14} A semejanza de lo referido por Citak y col.³ encontramos relación entre los niveles de albúmina, colesterol, fibrinógeno y AT III. Coincidimos con Anand y col.¹⁷ en su conclusión que se requiere un alto índice de sospecha de CTE en pacientes con SN, en anasarca, con trombocitosis, hiperfibrinogenemia y bajo nivel de AT III, aun con sintomatología mínima o ausente.

Aún no existe acuerdo en la literatura acerca de cuál es el tratamiento ideal frente a episodios de CTE, su duración mientras se mantengan las condicionantes (SN), ni tampoco acerca de la necesidad de realizar anticoagulación profiláctica en el SN en recaída. En general se plantea el tratamiento inicial con heparina EV (o de bajo peso molecular)^{12,18,19} seguida de anticoagulantes orales una vez que se haya logrado un adecuado nivel de anticoagulación. Paralelamente, la mayoría de los autores considera de utilidad la reposición de AT III EV (por medio de plasma fresco congelado o directamente con-

centrado de AT III). Algunos trabajos proponen, además, la infusión local de estreptoquinasa en casos graves como CTE cerebrales²⁰ o renales.²¹

La trascendencia de los episodios trombóticos se ha debido no sólo a lo crítico del cuadro agudo, sino a las posibles secuelas invalidantes que dependieron, en gran medida, de la localización de la lesión. Así, las trombosis cerebrales y renales han determinado en nuestros pacientes condiciones secuales neurológicas (moderadas en su mayoría) y, en uno, una IRCT que lo mantiene en tratamiento dialítico crónico.

Con respecto a las CTE del sistema nervioso central, deberían sospecharse en todo paciente con SN que presente signos de hipertensión endocraneana o cualquier manifestación neurológica. La sospecha de CTE permitió, mediante un diagnóstico precoz, realizar un tratamiento temprano con anti-coagulantes y AT III que, en nuestra experiencia logró recuperación, con recanalización del vaso ocluido, en la mayoría de los casos. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Cameron JS. The nephrotic syndrome: management, complications and pathophysiology. En: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds.) Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1998:461-492.
2. Andrew M, Monagle PT, Broecker L. Thromboembolic complications in specific organ sites and pediatric diseases. En: Hamilton L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. London: B.C. Decker Inc., 2000: 231-276.
3. Citak A, Emre S, Sirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 138-142.
4. Schnaper HW. Antithrombin III, protein S and coagulation in the nephrotic syndrome (letter) *Pediatr Nephrol* 2000; 16:98.
5. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33:1184-1202.
6. Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, Herzog U, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adult. *J Pediatr* 1987; 110:862-867.
7. Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn H, Brodehl. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:804-810.
8. International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC). Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159-165.
9. Nash MA, Edelmann CM (Jr.), Bernstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. Coagulation abnormalities and thrombotic tendency. En: Edelmann CM Jr. (ed.) *Pediatric Kidney Disease* 2nd ed. Boston: Little Brown & Co., 1992: 1254-56.
10. Kanfer A, Kleinknecht D, Broyer M, Josso F. Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia. *Thromb Diath Haemorrh* 1970; 24:562-71.
11. Egli F, Eimiger P, Stalder G. Thromboembolism in the nephrotic children. *Pediatr Res* 1973; 8:803.
12. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:74-78.
13. Tarry WC, Moser AJ, Markhoul RG. Peripheral arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Surgery* 1993; 114:618-623.
14. Rabelink JT, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994; 46:287-296.
15. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis and another thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28:429-439.
16. Dahlbeck B. Physiological anticoagulation. Resistance to protein C and venous thromboembolism. *J Clin Invest* 1994; 94:923-927.
17. Anand NK, Chand G, Talib VH, Chellani H, Pande J. Hemostatic prophile in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 1996; 33:1005-1012.
18. De Saint- Martin A, Terzic J, Christmann D, Knab MC, Peter MO, Fishbach M. Thrombose du sinus longitudinal et syndrome nephrotique: evolution favorable sous heparine de faible poids moleculaire. *Arch Pediatr* 1997; 4:849-852.
19. Sung SF, Jeng JS, Yip PK, Huang KM. Cerebral venous thrombosis in patients with nephrotic syndrome, case reports. *Angiology* 1999; 50:427-432.
20. Share A, Uzun O, Blackburn ME, Gibbs JL. Prolonged local infusion of streptokinase in pulmonary artery thrombosis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:734-736.
21. Markowitz GS, Brignol F, Burns ER, Koenigsberg M, Folkert VW. Renal vein thrombosis treated with thrombolytic therapy. Case report and brief review. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:801-806.