

ATENEEO CLÍNICO SINDROME NEFRÓTICO

Un desafío etiológico y sus consecuencias

Unidad Académica Clínica Médica B - Prof. Dra. Laura Llambí

Exponentes: Dra. Rodríguez, Dra. Sánchez, Dra. Ramírez

Dra. Patiño, Asist. Dr. Reynoso, Asist. Dr. Magallanes, Prof. Adj. Minacapilli



CONTENIDO

1. Caso clínico

2. Revisión bibliográfica

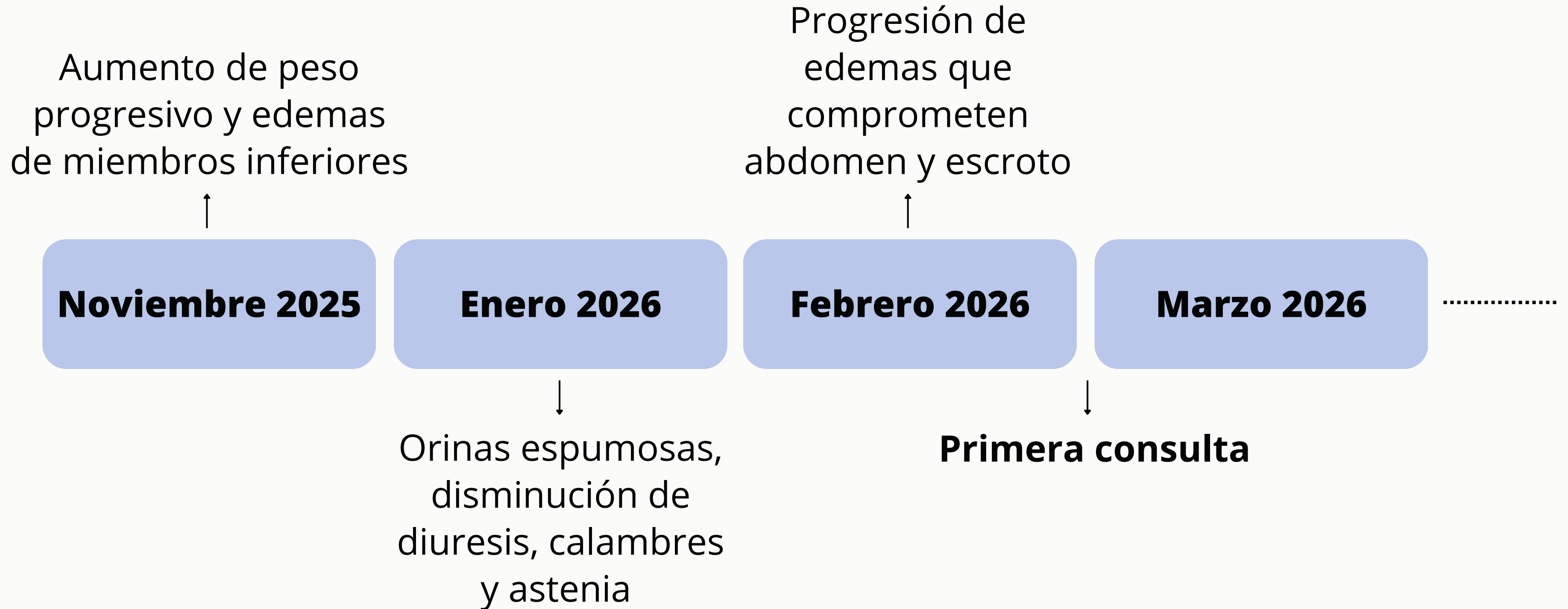
3. Mensajes finales

Caso clínico - Antecedentes personales

Sexo masculino, 41 años. Procedente de Pando, vive con su pareja y 3 hijos.
Trabajador de la construcción, actualmente desempleado.

- Cifras tensionales elevadas aisladas hace 10 años, sin seguimiento posterior
- Niega otras patologías crónicas
- Niega alergias medicamentosas
- Niega tóxicos

Caso clínico - Enfermedad actual



Caso clínico - Examen físico

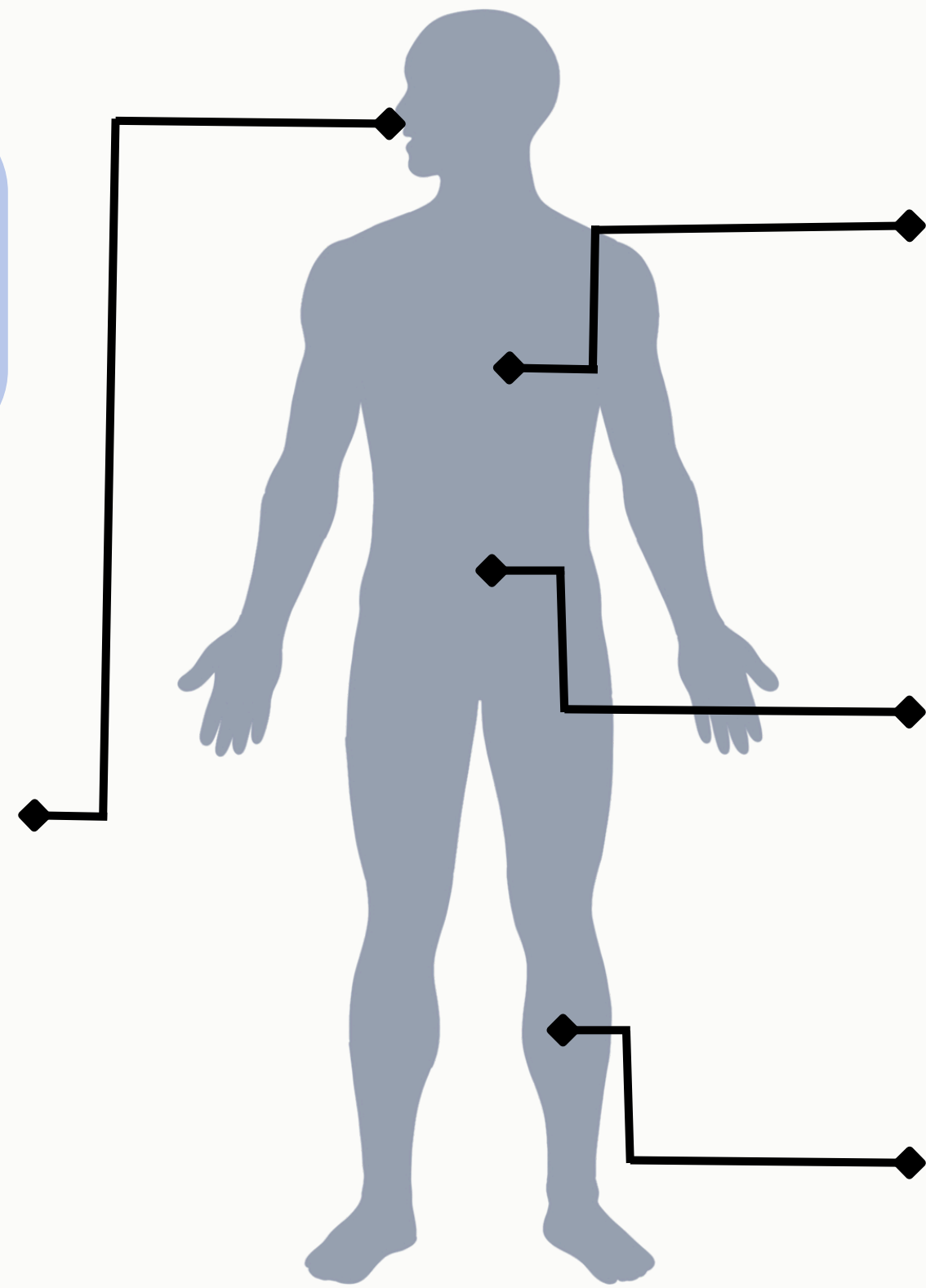
Buen estado general, apirético.
Sin repercusión proteico-calórica; 83,3kg.

Normocoloreado, bien hidratado y perfundido.
Sin lesiones en piel.

PA 160/80mmHg
Ritmo regular, 80lpm, silencios libres. No IY, no RHY

Distendido, depresible, indoloro.
Edema de pared.

Edemas de miembros inferiores, blandos, fríos, que dejan godet.



Planteo clínico inicial

**Orinas
espumosas**

**Síndrome
hidropígeno
edematoso**

**Hipertensión
arterial**



Síndrome nefrótico impuro

Estudios complementarios iniciales

| | |
|--------------------|---|
| Funcional hepático | TP 90% - Alb 2,10 g/dL - Proteínas totales 5,1g/dL |
| Función renal | Creatininemia 1,86 mg/dL - Azoemia 51 mg/dL |
| Examen de orina | Aspecto ligeramente turbio, hemoglobina + . Sedimento: abundantes cilindros hialinos, escasos cilindros granulados. Proteinuria 3,42 g/24hs - Albuminuria 1978 mg/día |
| Perfil lipídico | Colesterol total 434 mg/dL - Triglicéridos 173 mg/dL - HDL 51,8 mg/dL - Colesterol no HDL 382 mg/dL - LDL 347,6 mg/dL - Índice colesterol total/colesterol-HDL 8,38 |
| Hemograma | Hb 12,9 g/dL - Plaquetas 447.000/uL - Leucocitos 18.240/uL (Neu 15.260/uL) |
| PCR / VES | 88,3 mg/L - 125 mm/h |

Edema severo

**Proteinuria con
hipoalbuminemia**

Microhematuria

**Hipertensión
arterial**

Injuria renal aguda

Hiperlipidemia



**Síndrome nefrótico impuro
¿primario vs. secundario?**

Estudios complementarios para búsqueda etiológica

| | |
|---|---|
| Metabolismo del hierro | Sideremia 37 mcg/dL - Transferrina 114 mg/dL - IST 26% - Ferritina 972 ng/mL |
| LDH | 225 U/L |
| TSH | 1,15 mU/L |
| Panel autoinmunidad | Anticuerpos antiPLA2R 173 Ui/mL - C3 136 mg/dL, C4 21 mg/dL - ANA, ANCA y FR negativos |
| Proteinograma electroforético en sangre y orina | Compatible con perdedor de proteínas |
| Serologías | VHC, VIH, VHB, sífilis no reactivas |
| Infección tuberculosa (PPD) | 6mm |

Estudios complementarios para búsqueda etiológica

Tomografía computarizada de tórax-abdomen y pelvis:

- **Granuloma calcificado en llingula.**
- **Trombosis de la vena cava inferior** que se extiende cranealmente 2 cm por debajo de la confluencia de las venas suprahepática y caudalmente hasta la vena ilíaca externa derecha y la vena ilíaca común izquierda.
- **Sin evidencia de lesiones sólidas.**



En suma

SM, 41 años. Sin AP a destacar.

- Síndrome nefrótico impuro completo y severo
- Nefropatía membranosa PLA2R asociada a títulos altos
- Trombosis venosa profunda en sitio inhabitual:
¿Complicación secundaria al síndrome nefrótico o manifestación de una etiología subyacente común?
- Tuberculosis latente



Evolución

- Se inicia anticoagulación con enoxaparina.
- Se difiere realización de endoscopias digestivas para completar valoración de neoplasia oculta y de punción biópsica renal.
- Se inician bolos de metilprednisolona.

Screening y prevención de complicaciones

1) Granuloma aislado pulmonar + PPD intermedio: tuberculosis pulmonar?

No impresiona infección activa ni como asociación frecuente al patrón histológico renal planteado por lo que se inicia tratamiento antiBK para tuberculosis latente

2) Se indica vacunación para VHB, paciente se niega.

3) Se inicia profilaxis con calcio y vitamina D.



Evolución

- Se inicia prednisona al alta, en la evolución se plantea inicio de ciclofosfamida.
- Se rota anticoagulación a apixaban dado perfil de adherencia del paciente, priorizando continuidad de tratamiento.

Seguimiento irregular

REVISIÓN

BIBLIOGRÁFICA



Síndrome nefrótico

Trastorno renal conformado por síndrome hidropígeno edematoso, pérdida de proteínas en orina mayor a 3,5g en 24 horas + hipoalbuminemia e hiperlipidemia.

Complicaciones:

- Insuficiencia renal (aguda o progresión a crónica)
- Trombosis / tromboembolismo
- Infecciones
- Dislipidemia y riesgo cardiovascular
- Desnutrición proteica

| Característica | Puro | Impuro |
|-----------------------|------------------|-----------------|
| Hematuria | Ausente | Presente |
| Presion Arterial | Normal | Elevada |
| Funcion renal | Normal | Alterada |
| Gravedad | Mejor pronóstico | Peor pronóstico |

Etiologías

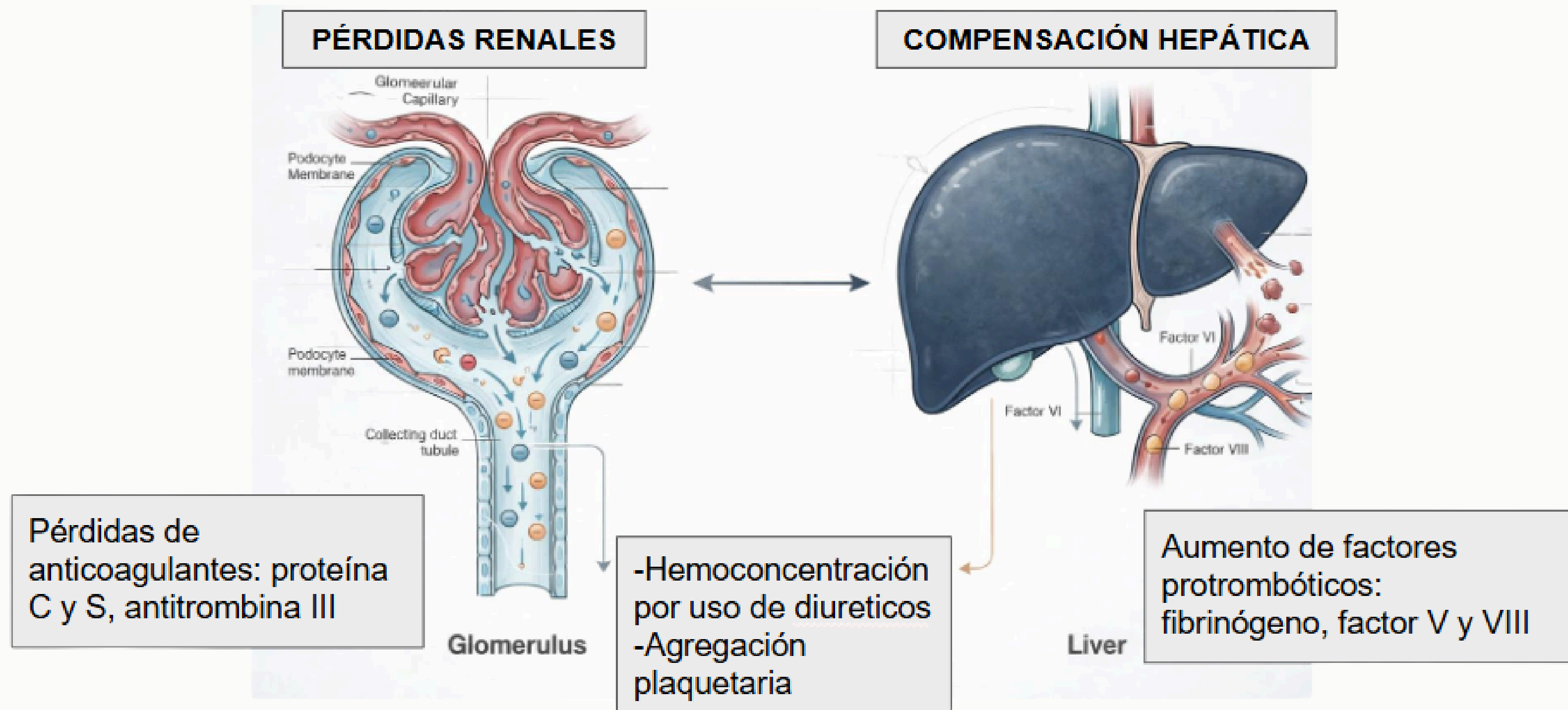
Primarias:

- Nefropatía membranosa primaria
- Enfermedad de cambios mínimos
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Secundarias:

- Diabetes mellitus
- Lupus eritematoso sistémico
- Infecciones (hepatitis B y C, VIH)
- Fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, otros)
- Neoplasias

Fisiopatología: hipercoagulabilidad y trombosis



Factores de riesgo para trombosis

| Tradicionales | Independiente |
|-------------------------------|--|
| Edad mayores de 60 años | Hipoalbuminemia menor o igual a 20-25g/L |
| Cancer activo | Nefropatia mebranosa (con antiPLA2R positivo) |
| Inmovilidad por mas de 3 días | Excreción elevada de proteínas en la orina |
| Cirugia mayor reciente | Periodo de diagnostico de 6 meses desde el inicio del sindrome nefrótico |
| Obesidad IMC mayor a 35 | - |

Anticoagulación en síndrome nefrótico

Para eventos tromboembólicos se requiere anticoagulación de dosis completa durante 6 -12 meses y/o durante la duración del síndrome nefrótico:

- Trombosis venosa
- Trombosis arterial
- Émbolo pulmonar
- Fibrilación auricular no valvular

Se debe considerar la anticoagulación profiláctica a dosis completa si

Albúmina sérica < 20-25 g/l y cualquiera de los siguientes:

- Proteinuria >10g/d
- IMC > 35
- Predisposición genética para tromboembolismo
- Insuficiencia cardíaca NYHA III o IV
- Cirugía reciente ortopédica o abdominal
- Inmovilización prolongada

Contraindicaciones relativas o absolutas a la anticoagulación profiláctica:

- Preferencia del paciente / capacidad para adherencia
- Lesión en el SNC propensa a hemorragia
- Mutaciones genéticas que influyen en el metabolismo de la warfarina
- Fragilidad
- Sangrado gastrointestinal

Anticoagulación con Warfarina

- Se prefiere uso heparina como terapia puente.
- Puede ser necesaria una dosis de heparina más alta de lo habitual en el síndrome nefrótico debido a la pérdida urinaria de antitrombina.
- La experiencia a largo plazo con la warfarina la convierte en el anticoagulante de elección hasta que se realicen estudios con farmacocinéticos más nuevos.
- El INR es más oscilante ya que la unión warfarina-proteína puede fluctuar con la disminución de la albumina sérica.
- El objetivo del INR es de 2-3.
- Es importante vigilar las interacciones.

Inhibidores del factor Xa




- La dosis en la población general se ajusta según la creatinina sérica, el aclaramiento de la creatinina (estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault), la edad y el peso. La eliminación urinaria de los inhibidores de Xa varía:
 - Apixaban 27%
 - Edoxaban 50%
 - Rivaroxaban 66%
- No se dispone de estudios que analicen el impacto de la hipoalbuminemia en la dosificación de estos fármacos altamente ligados a proteínas plasmáticas, lo que podría modificar de forma sustancial su vida media. Unión a proteínas:
 - Apixaban 92-94%
 - Edoxaban 55%
 - Rivaroxaban 92-95%
- Se recomienda realizar más estudios tanto para eficacia y como para seguridad.

Warfarina vs. DOACs

Research Report

Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients With Nephrotic Syndrome: A Retrospective Cohort Study

Annals of Pharmacotherapy
2023, Vol. 57(7) 787–794
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/10600280221129348
journals.sagepub.com/home/aop
SAGE

Aminat Tijani, PharmD¹, Eric M. Coons, PharmD¹ , Britta Mizuki, PharmD¹,
Miranda Dermady, PharmD¹, Katerina Stanilova, PharmD¹,
Ashley L. Casey, PharmD¹, Muhannad Alqudsi, MD²,
Mariella Gastanaduy, PhD³ , Ardem Elmayan, MPH³ ,
Adi Bamnolker, MD⁴, and Juan Carlos Q. Velez, MD²

Estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico
Periodo de estudio de 2013-2021

N de pacientes = 44

- Warfarina mayor variabilidad del INR.
- Preocupación teórica por la farmacocinética de los DOACs por alta unión a proteínas.
- Menor sangrado con DOACs (no estadísticamente significativo).
- Alternativa eficaz y segura, sin significación estadística.

| Variable | DOAC (n = 25) | Warfarin (n = 19) | P value |
|---------------------------------|---------------|-------------------|---------|
| Major bleeding or CRNMB, n (%) | 2 (8) | 5 (26.3) | 0.21 |
| Major bleeding, n (%) | 1 (4) | 4 (21.1) | 0.15 |
| Gastrointestinal | 1 | 0 | |
| Intracranial | 0 | 1 | |
| Retroperitoneal | 0 | 3 | |
| CRNMB, n (%) | 1 (4) | 1 (5.3) | 1 |
| New thromboembolic event, n (%) | 1 (4) | 0 (0) | 1 |

Abbreviations: CRNMB, clinically relevant nonmajor bleeding; DOAC, direct oral anticoagulants.

Tijani, A., Coons, E. M., Mizuki, B., Dermady, M., Stanilova, K., Casey, A. L., Alqudsi, M., Gastanaduy, M., Elmayan, A., Bamnolker, A., & Velez, J. C. Q. (2023). Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients With Nephrotic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Annals of Pharmacotherapy*, 57(7), 787–794. <https://doi.org/10.1177/10600280221129348>

DOACs

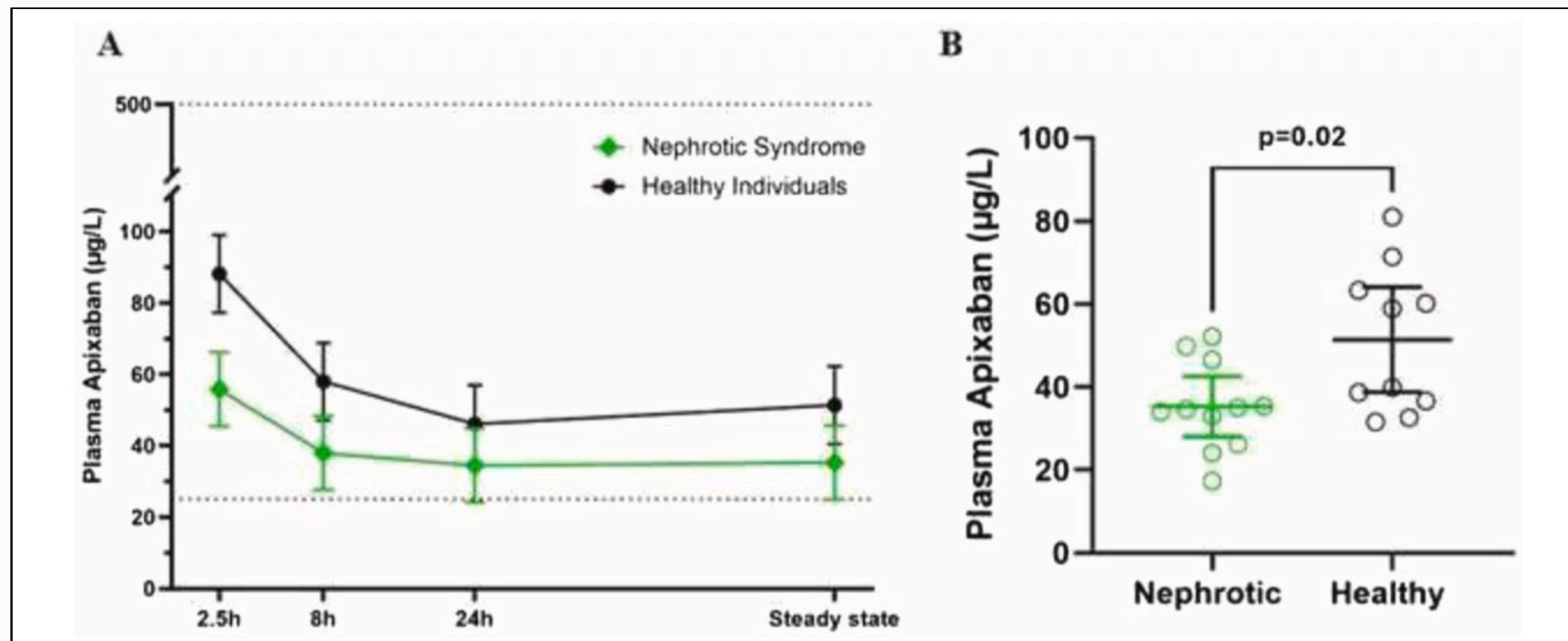
Original Research

Kidney Medicine

Apixaban Concentrations and Effects on Coagulation in Patients With Nephrotic Syndrome



Sarah Kelddal, Erik L. Grove, Camilla L. Duus, Louis B. Nygaard, Tilde Kristensen, Frank H. Mose, Jon W. Gregersen, Anne-Mette Hvas, and Henrik Birn



Ensayo clínico

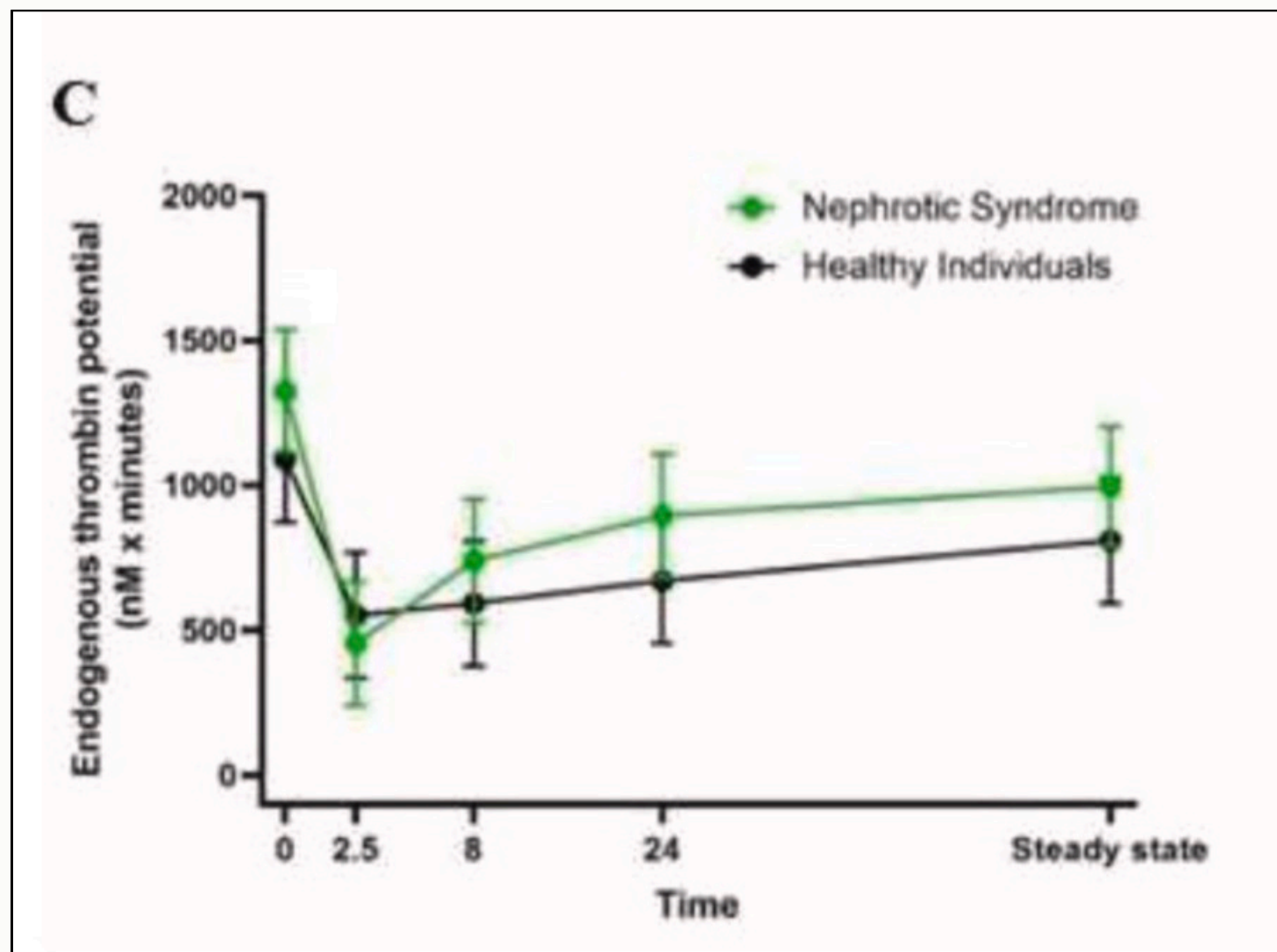
N de pacientes = 21 con síndrome nefrótico y 11 controles

- Menor concentración de apixaban en sangre

Apixaban Concentrations and Effects on Coagulation in Patients With Nephrotic Syndrome

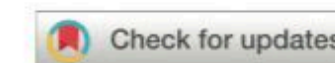


Sarah Kelddal, Erik L. Grove, Camilla L. Duus, Louis B. Nygaard, Tilde Kristensen, Frank H. Mose, Jon W. Gregersen, Anne-Mette Hvas, and Henrik Birn



A pesar de la concentración del fármaco, la evidencia muestra que la eficacia no se pierde.

Safety and Efficacy of Oral Direct Factor Xa Inhibitors in Patients With Nephrotic Syndrome: Results From a National Retrospective Study



Caroline Arches^{1,2}, Arwa Jalal-Eddine³, Dimitri Titeca-Beauport^{4,5}, Myriam Dao⁶, Thierry Lobbedez⁷, Philippe Zaoui⁸, Christophe Masset⁹, Dominique Bertrand¹⁰, Khalil El Karoui¹¹, Henri Brenier¹², Hamza Sakhi^{1,2}, Bastien Peiffer¹³, Vincent Audard^{1,2} and Nizar Joher^{1,2}

| Type of bleeding events | DOAC group (n = 72) | SOC group (n = 72) | P value |
|--|------------------------|-----------------------|---------|
| Bleeding events, n (%) | 5 (6.9) | 10 (13.9) | 0.28 |
| Minor bleeding, n (%) | 2 (2.8) | 4 (5.6) | 0.68 |
| CRNMB, n (%) | 1 (1.4) | 3 (4.2) | 0.62 |
| Major bleeding, n (%) | 2 (2.8) | 3 (4.2) | 1 |
| Localization of the bleedings ^a | | | |
| Mucosal bleeding, n (%) | 4 (80.0) | 6 (60.0) | |
| Macroscopic hematuria, n (%) | 1 (20.0) | 5 (50.0) | |
| Other, n (%) | 0 (0.0) | 2 (20.0) | |
| Thromboembolic event, n (%) | 3 (4.2) | 0 (0.0) | 0.24 |

Estudio retrospectivo multicéntrico
Periodo 2014-2022

N de pacientes = 144

- Sugiere no inferioridad / perfil comparable.
- Los DOACs demostraron una tasa de sangrado menor vs tratamiento estándar (antagonista de la vitamina K y heparinas).

Enoxaparina

Article

Anti-Xa Activity of Enoxaparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Severe Nephrotic Syndrome—A Single Center Prospective Study

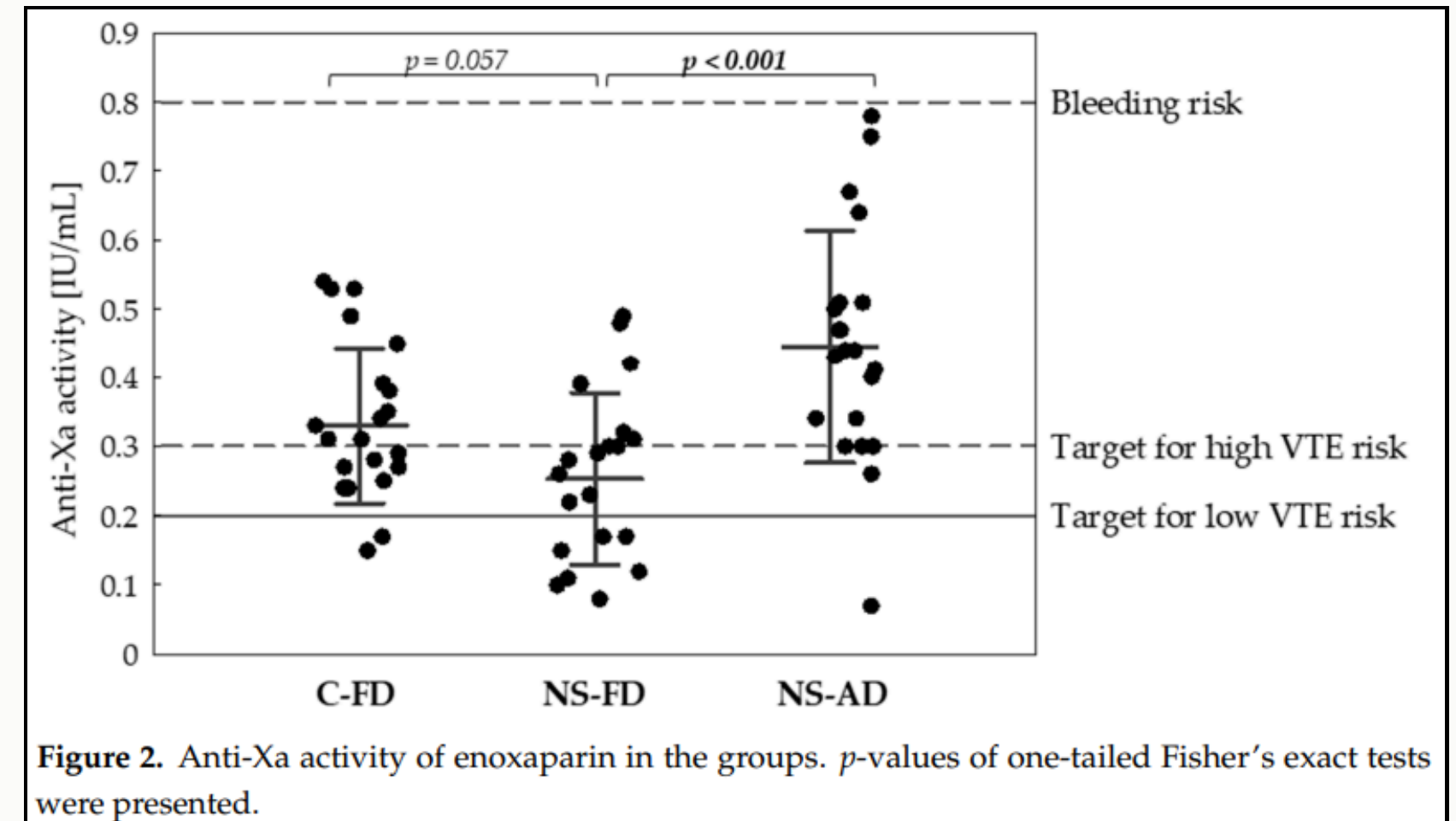
Anna Matyjek ^{1,*}, Aleksandra Rymarz ¹, Zuzanna Nowicka ², Sławomir Literacki ³, Tomasz Rozmyslowicz ⁴ and Stanisław Niemczyk ¹

Estudio prospectivo, unicéntrico

Período de octubre 2015 – noviembre 2018

N de pacientes = 42 síndrome nefrótico severo y 21 controles no proteinúricos

- Es importante aumentar la dosis de enoxaparina de acuerdo a peso seco en trombopprofilaxis para lograr adecuado rango terapéutico.
- Con el aumento de la dosis se incrementa el riesgo de sangrado.



Anticuerpos antiPLA2R

- Identificado en 2009.
- Receptor de la fosfolipasa A2 de tipo M (PLA2R), glicoproteína de la membrana del podocito
- Detectados en el 70% al 80 % de los pacientes con nefropatía membranosa primaria
- Se podría prescindir de la biopsia

Utilidad clínica de anticuerpos antiPLA2R

Diagnóstico:

Títulos elevados de Ac anti-PLA2R se asocian a menor posibilidad de remisión y a un mayor riesgo de síndrome nefrótico y ERC

Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy

Julia M Hofstra ¹, Laurence H Beck Jr, David M Beck, Jack F Wetzels, David J Salant

Estudio cohorte prospectiva longitudinal

Periodo 2011

N pacientes = 18 con NMI

- 54 muestras de cada paciente NMI en distintas etapas del seguimiento
- 77,8% Ac ANTIPLA2R

Tratamiento:
Disminución de estos anticuerpos predice la remisión clínica

Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy

Piero Ruggenenti ¹, Hanna Debiec ², Barbara Ruggiero ³, Antonietta Chianca ³,
Timothee Pellé ², Flavio Gaspari ³, Flavio Suardi ³, Elena Gagliardini ³, Silvia Orisio ³,
Ariela Benigni ³, Pierre Ronco ⁴, Giuseppe Remuzzi ⁵

Estudio cohorte prospectiva longitudinal
Periodo 2001-2013

N pacientes = 154

- 84 de 132 pacientes tratados con RTX lograron remisión completa o parcial
- 25 recayeron después de la remisión

Tratamiento de nefropatía membranosa

Xue et al. *BMC Nephrology* (2023) 24:280
<https://doi.org/10.1186/s12882-023-03307-x>

BMC Nephrology

RESEARCH

Open Access



Cyclophosphamide induced early remission and was superior to rituximab in idiopathic membranous nephropathy patients with high anti-PLA2R antibody levels

Revisión sistemática y meta-análisis
(8 estudios incluidos)
Período: Marzo 2013–Febrero 2018
N pacientes = 600

Cheng Xue^{1†}, Jian Wang^{2†}, Jinyan Pan^{3†}, Congdie Liang^{4†}, Chenchen Zhou^{1,5}, Jun Wu¹, Shuwei Song¹, Linlin Cui¹, Liming Zhang⁴, Yawei Liu^{1,6*} and Bing Dai^{1*}

- En pacientes con niveles de antiPLA2R más altos (> 150 RU/ml), los niveles de antiPLA2R disminuyeron < 14 RU/ml en:
 - 86% de los pacientes tratados con CYC.
 - 23% de los pacientes tratados con RTX.
- Efecto comparable a largo plazo.
- CYC remisión más rápida, mejores resultados con títulos más altos.

MENSAJES FINALES

La nefropatía membranosa y la positividad de anticuerpos antiPLA2R confieren un factor de riesgo independiente para eventos tromboembólicos.

El riesgo trombótico es mayor durante los primeros 6 meses desde el diagnóstico por lo que requiere de mayor vigilancia.

El manejo con warfarina ha sido el manejo de primera línea, los DACOs muestran una eficacia prometedora con perfil comparable.

Investigaciones y desarrollar estrategias de tratamiento personalizadas para optimizar el manejo de pacientes con NMI con altos niveles de antiPLA2R.



**Clínica
Médica
B**

Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina
UDELAR

Unidad Académica