



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"**

**DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA**

# **T E S I S**

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE FIBRINÓGENO SÉRICO Y GRADO DE  
PROTEINURIA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**Dr. Miguel Ángel Robles Ibarra**

**ASESOR**

**Dra. Carolina Aguilar Martínez**

**México, DF, 2011**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. JESUS ARENAS OSUNA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

---

**DR. BENJAMIN VAZQUEZ VEGA**

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE NEFROLOGÍA

---

**. MIGUEL ANGEL ROBLES IBARRA**

RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE NEFROLOGÍA

**No. Definitivo: 2011-3501-18**

## INDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Antecedentes.....	6
Material y Métodos.....	9
Resultados.....	10
Discusión .....	11
Conclusiones.....	13
Referencias.....	14
Anexos.....	17

## RESUMEN

**TÍTULO:** Asociación entre niveles de fibrinógeno sérico y grado de proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico.

**OBJETIVO:** Determinar si existe asociación entre el nivel fibrinógeno sérico y el grado de proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico del H.E. de la Raza.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio transversal, descriptivo realizado en pacientes con síndrome nefrótico en los que se revisó edad, género, proteinuria, albúmina, fibrinógeno sérico utilizando el método de Klaus. Se realizó estadística descriptiva con frecuencias, mediana y cuartiles. Correlación no paramétrica con el modelo de Spearman para la asociación entre fibrinógeno, albúmina y proteinuria.

**RESULTADOS:** De 31 pacientes con síndrome nefrótico, 13 fueron hombres (41.9%) y 18 mujeres (51.8%), la edad Md 38 años ( 26, 52), tiempo de diagnóstico 18 meses (4-32), con una proteinuria urinaria mayor de 16.49gr/24hrs(3.6-8.57), fibrinógeno sérico de 688mg/dL(444-537), albúmina sérica de 1.9gr/dL(2.5- 3.6). No hubo correlación entre fibrinógeno sérico y la proteinuria en orina de 24 hrs  $r=0.048$  ( $p=ns$ ), la correlación entre fibrinógeno sérico y albúmina sérica  $r= - 0.307$  ( $p<0.1$ ).

**CONCLUSIONES:** No se encontró correlación entre fibrinógeno sérico y proteinuria urinaria, pero se encontró correlación débilmente negativa entre el valor de fibrinógeno sérico y albúmina sérica, posiblemente por el reducido número de pacientes; ya que se trató de un estudio piloto.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome nefrótico, Proteinuria urinaria, Fibrinógeno sérico, hipoalbuminemia, trombosis.

## **ABSTRACT**

**TITLE:** Association between serum fibrinogen levels and degree of proteinuria in patients with nephrotic syndrome.

**OBJETIVE:** Determine the association between the level serum fibrinogen and the degree of proteinuria in patients nephrotic syndrome patients H.E. "La Raza".

**MATERIAL AND METHODS:** A cross-sectional study performed in patients with nephrotic syndrome in which revised age, gender, proteinuria, albumin, fibrinogen serum using the method of Klaus. conducted descriptive statistics with frequencies, median and quartiles. Nonparametric correlation with model Spearman for the association between fibrinogen, albumin and proteinuria.

**RESULTS:** Of 31 patients with nephrotic syndrome, 13 were men (41.9%) and 18 women (51.8%), age 38 Md year (Q1 26, Q3 52), time since diagnosis 18 months (4 - 32), with a higher urinary proteinuria 16.49gr/24hrs (3.6-8.57), serum fibrinogen 688mg/dL (444-537), 1.9gr/dL serum albumin (2.5-3.6). There was no correlation between serum fibrinogen and proteinuria in the urine of 24 hrs  $r = 0.048$  ( $p = ns$ ), the correlation between serum fibrinogen and albumin  $r = - 0.307$  ( $p < 0.1$ ).

**CONCLUSIONS:** There was no correlation between fibrinogen Serum and urinary proteinuria, but found weakly negative correlation between the value of serum fibrinogen and serum albumin, possibly by small number of patients because it is a pilot study.

**KEY WORDS:** Nephrotic syndrome, proteinuria urinary, serum fibrinogen, albumin, thrombosis.

## ANTECEDENTES

Actualmente las enfermedades renales son causa de mayor gasto económico de un país, debido a las diferentes presentaciones y múltiples complicaciones de las mismas, disminuyendo activamente y económicamente a las .<sup>2</sup>.

Las diferentes enfermedades renales van desde la infancia hasta la edad adulta, sin importar género, raza, nivel socioeconómico, siendo los síndromes glomerulares la presentación más frecuente. Hasta en 2 de cada 10,000 . La mayoría de los paciente tiene un curso silente, llegan a una etapa donde el tratamiento es el inicio de la sustitución renal, en sus diferentes modalidades diálisis, hemodiálisis y trasplante .

De los diferentes síndromes glomerulares, el síndrome nefrótico debido a sus diferentes (cambios mínimos, membranosa, membranoproliferativa, focal y segmentaria) es la primera causa de consulta, caracterizado por la presencia de una pérdida continua de proteínas a nivel urinario >3.5gr/24horas, resultando en hipoalbuminemia <2gr/dl, edema, alteración en el metabolismo de lípidos y estas asociaciones modifican la función renal, con complicaciones de tipo infecciosas y trombóticas generando aún, mayor costo al tratamiento del síndrome nefrótico.

La trómbosis en el síndrome nefrótico es multifactorial; ya que envuelve alteraciones en la coagulación, hemoconcentración, hiperagregabilidad plaquetaria, estasis venosa, condicionando el desarrollo de trómbosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, trómbosis venosa renal, dichos cambios pro-trombóticos se deben a pérdida de los factores de coagulación de la sangre, proteinuria masiva, albumina baja entre otros factores asociados como: hiperlipidemia que contribuye a condicionar eventos tromboembólicos, debido al aumento de la viscosidad e inversamente proporcional a la , la hipercoagulabilidad puede ser usada para predecir complicaciones tromboembólicas.

Debido a que la etiología es múltiple, existe confusión en relación de causalidad entre el estado de hipercoagulabilidad y el posterior desarrollo de la trombosis en el síndrome nefrótico, el cual no se ha establecido, pero los factores de coagulación presentan profundas alteraciones en el síndrome nefrótico principalmente de factores como V, VII, VIII, X y fibrinógeno los cuales se encuentran elevados.

La hipercoagulabilidad en el síndrome nefrótico, es factor patogénico que conduce una alta incidencia de complicaciones tromboembólicas que van de un 6% a un 44%,<sup>7,8,9</sup> ocasionadas principalmente por anomalías de la coagulación en sus cinco principales clases funcionales como a) - (factores II, V, VI, IX, X y XII) que se activan en forma de enzimas y cofactores (V y VIII) que aceleran la conversión de zimógenos, b), fibrinógeno, c) sistemas fibrinolítico, d) Inhibidores de la coagulación, e) componentes de la reacción plaquetaria y trombogénesis; además de la pérdida de la presión oncótica.

Las alteraciones de los zimógenos y cofactores incluyen disminución de los niveles de factores IX, XI y XII,<sup>11,12,13</sup> debido a la pérdida urinaria por su bajo peso molecular más que a la disminución de la síntesis de los mismos. La mayoría de las alteraciones de estos zimógenos tienden a normalizarse con la remisión clínica del síndrome nefrótico.

Investigadores previos han reportado actividad procoagulante en el síndrome nefrótico (Kendall et al. 1971) por un aumento de factores de coagulación II, VII y <sup>15,16</sup>, el aumento de cofactores producen fenómenos trombóticos, la afirmación de Takeda y Chen (1967) <sup>17,18,19,20,21</sup> como el fibrinógeno sérico es uno de estos factores procoagulantes debido al aumento de su actividad funcional.

El fibrinógeno sérico es una proteína de 340,000 daltons, y una secuencia de aminoácidos de 1482, la cual se codifica en el cromosoma 4, en la banda q23 a 32, se produce a nivel hepático, con una vida plasmática de 3-5 días, con un valor de referencia de 200-400mg/. El cual ha sido motivo de estudio a nivel urinario, se realizó un estudio que demuestra una relación de residuos en orina de fibrinógeno y proteínas urinarias encontrando una asociación positiva.



La elevación del fibrinógeno sérico e hipoalbuminemia se observa en los pacientes con síndrome nefrótico, como resultado se produce un incremento en la síntesis hepática de ambas proteínas y de tasas catabólicas normales del fibrinógeno sérico, lo que nos indica que comparten una vía común.<sup>22</sup>

El fibrinógeno sérico es un determinante significativo de la viscosidad del plasma y sus niveles aumentados pueden ser de importancia patogénica en la hipercoagulabilidad del síndrome nefrótico; además al inducir el depósito de fibrina, la hiperfibrinogenemia producida es no funcional; sin embargo este puede ser un factor principal determinante de riesgo ..

Asimismo la presencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con síndrome nefrótico es del 5-62%<sup>24</sup>; sin embargo uno de los trastornos más importantes que conlleva a mayores complicaciones es la trombosis venosa renal con un riesgo del 0.5-17.7%<sup>24</sup>.

Además de la hipercoagulabilidad existen otros factores que pueden ser importantes en la patogenia de la trombosis renal como: la reducción mantenida del volumen plasmático, por el uso de diuréticos que agravan la depleción de volumen y los esteroides que han demostrado que empeoran la situación de la hipercoagulabilidad; por tanto estos agentes deben usarse con precaución en el tratamiento del síndrome nefrótico.

Los datos publicados hasta la fecha de las complicaciones trombóticas del síndrome nefrótico, han mostrado anomalías hematológicas; estudios observacionales de productos de degradación de fibrinógeno en orina y proteinuria urinaria no mostraron correlación alguna; sin embargo Hall et mostraron una correlación positiva debido a que algunos pacientes a pesar de tener los productos de degradación elevados, no cuentan con fibrinógeno sérico alto y pacientes con fibrinógeno sérico bajo, no existen productos de degradación de fibrinógeno a nivel urinario, la relación entre este problema continúa sin estar definida por completo. No encontramos ningún estudio con determinación de fibrinógeno sérico, que es un prueba rápida, económica, que se realiza en el laboratorio, y nos ayudará a determinar si existe relación alguna entre el grado de proteinuria y niveles de fibrinógeno sérico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Previa autorización por el comité local de investigación del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional “La Raza”, del 1 de marzo al 1 de abril del 2011, se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo en pacientes de edad mayor a los 16 años, hombres y mujeres, con diagnóstico de síndrome nefrótico, glomerulopatía primaria o secundaria, con ó sin tratamiento antiproteinúrico, esteroide o tratamiento inmunosupresor, se le solicitó consentimiento informado, previo al inicio de recolección de datos. Se excluyó a los pacientes con diabetes mellitus, proceso oncológico, infección, insuficiencia hepática, evento trombotico reciente y los pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

Se revisó en el expediente la identificación del paciente con los datos de edad, tiempo del diagnóstico del síndrome nefrótico en meses, así como los resultados de los laboratorios fibrinógeno sérico por el método de Klaus y laboratorios de rutina (cuantificación de proteínas en orina de 24hrs, creatinina, albumina, colesterol, triglicéridos, urea, nitrógeno ureico, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, examen general de orina), los resultados se capturaron en una base de datos del programa SPSS Versión 19.0 para Windows. Se procedió al análisis de los datos con estadística descriptiva de la información mediante frecuencias, porcentajes, media, mediana, curtosis, cuartiles, se realizó correlación de Spearman entre fibrinógeno sérico y proteinuria urinaria en 24hrs; además de fibrinógeno sérico y albúmina sérica. Se considero una  $p < 0.1$  como significativa.

## RESULTADOS

De 47 pacientes, 31 se incluyeron en el estudio 13 fueron hombres (41.9%) y 18 mujeres (58.1%). La mediana de edad 38 años. Tiempo de diagnóstico 18 meses. Los exámenes de laboratorio de los pacientes incluidos se resumen en la Tabla 1.

Todos los pacientes recibieron algún tratamiento farmacológico para disminuir la proteinuria con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonista Receptor Angiotensina II(ARA II), espironolactona, pentoxifilina y algún tipo de inmunosupresor como ciclofosfamida intravenosa, micofenolato de mofetilo oral y ciclosporina oral ver tablas 2-3. Todos los casos tuvieron prednisona oral a dosis 1 mg/kg/día.

No hubo correlación entre fibrinógeno y proteinuria urinaria  $r=0.048$  ( $p=ns$ ). Se realizó también correlación entre valores de fibrinógeno sérico y albúmina sérica encontrando un coeficiente de correlación  $r= - 0.3$  ( $p<0.1$ ). Grafica 1.

## DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico primario ó secundario se manifiesta por la pérdida de proteínas en orina, disminución en los niveles de albúmina sérica, y en ocasiones elevación de los niveles de fibrinógeno sérico, encontrando en algunos casos aumento de riesgo de eventos trombóticos; en una búsqueda en las diferentes bases de datos y estudios en PUBMED, UP to DATE, se encontraron pocos trabajos sobre fibrinógeno sérico y proteinuria urinaria, el último estudio sobre este tema con productos de degradación de fibrinógeno urinario con proteinuria Hall CL <sup>11</sup>; nosotros no encontramos una correlación entre los valores de fibrinógeno sérico y proteinuria urinaria, entre mayor aumento de proteinuria hay aumento en algunos valores de fibrinógeno; sin embargo nuestro resultado posiblemente se deba al número pequeño de casos estudiados.

Se realizó una correlación entre niveles de fibrinógeno sérico y albúmina sérica con resultado de una relación debilmente negativa.

El estudio de Kaysen , demostró una elevación entre fibrinógeno y albúmina en el síndrome nefrótico, esto puede contribuir a la progresión de la enfermedad, que la síntesis de ambas proteínas comparten una via común, también se encuentra reducida la tasa de catabolismo de fibrinógeno y condiciona mayor elevación del mismo; además de su tamaño molecular evita que se pierda a nivel urinario, como un mecanismo compensador para mejorar los niveles de albúmina.

Nosotros encontramos una asociación parecida, pero en menor número de pacientes, debemos considerar que el fibrinógeno elevado es una respuesta inflamatoria grave por el grado de proteinuria y severidad de la enfermedad, por lo que se debe mejorar los niveles de albumina.

Los dos casos con albúmina sérica más baja de 1.9gr/dL, tuvieron un valor de fibrinógeno de 451mg/dL y 567mg/dL respectivamente; sin embargo el valor más alto de fibrinógeno fue de 688mg/dL y le correspondía una albúmina de 3.4gr/dL.

Debido a que se trato de un estudio piloto posiblemente requeriremos mayor número de casos para encontrar una correlación positiva con el valor de fibrinógeno sérico y el valor de proteinuria urinaria.

## **CONCLUSIONES**

Existe una correlación débilmente negativa entre el valor de fibrinógeno sérico y albúmina sérica. Por lo tanto se requiere de más número de casos de pacientes para considerar que existe asociación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brenner BM. Tratado de Nefrologia Vol. 2, 8ª Edición, Philadelphia, USA: Elseiver Mosby; 2009. p. 1584-1593, 1944-1946.
2. Davison MA, Cameron SJ, Grünfeld JP. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Vol. 1, 3ª Edición, London, England: Oxford University Press; 2005. p. 1875-1878.
3. Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology, 4ª Edición, Aachen, Germany: Elsevier Mosby; 2007. p. 193-206.
4. Keng TW, Clinical Nephrology, 1ª Edición, Singapore, Singapore: Singapore University Press; 1998. p. 73-86.
5. Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology, 1ª Edición, Philadelphia, USA: Elseiver Mosby; 2009. p. 386-388.
6. Greenberg A. Primer on Kidney Diseases, 5ª Edición, Philadelphia, USA: Elseiver Saunders; 2009. p. 568.
7. Colman RW, Marder VJ, Clowes A. Hemostasis and Thrombosis, 5ª Edición, New York, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 203-220.
8. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney International*. 1985; 28: 429-439.
9. Chugh KS, Malik N, Uberoi HS. Renal Vein Thrombosis in nephrotic syndrome-a prospective study and review. *Postgraduate Medical Journal* Sept. 1981; 57: 566-570.
10. De Sain-Van der VM, Kaysen G. Proportionate increase of fibrinogen and albumin synthesis in nephrotic patients: Measurements with stable isotopes. *Kidney International*. 1998; 53: 181-188.

11. Hall CL, Pejhan N, Terry J. Urinary Fibrin-Fibrinogen Degradation Products in Nephrotic Syndrome. *British Medical Journal*. 1975; 22: 419-422.
12. Uttley WS, Maxwell H, Cash JD. Fibrin/fibrinogen degradation products in children with renal disease. *Archives of Disease in Childhood*. 1974; 49: 137-142.
13. Iioka Y, Kikuchi K, Tada H. Plasma Soluble Fibrin Monomer Complexes in Nephrotic Syndrome-with reference to Hypoalbuminemia. *Tohoku J. Exp. Med*. 1984; 143: 53-57.
14. Bernard DB. Extrarenal complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1988; 33: 1184-1202.
15. Harris RC, Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23: 477-497.
16. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thromboembolic complications. *The Nephrotic Syndrome* New York. Churchill Livingstone. 1982; 1: 124-144.
17. Cameron JS. Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol*. 1984; 13: 75-114.
18. Handley DA, Lawrence JR. Factor IX deficiency in the nephrotic syndrome. *Lancet*. 1967; 1: 1079-1081.
19. Green D, Arruda H, Honig G. Urinary loss of clotting factor due to hereditary membranous nephropathy. *Am J. Clin. Pathol*. 1976; 65: 376-383.
20. Kendal AG, Lohmann RE, Dossetor JB. Nephrotic syndrome: A hypercoagulable state. *Arch Intern Med*. 1971; 127: 1021-1027
21. Takeda Y, Chen A. Fibrinogen metabolism and distribution in patients with the nephrotic syndrome. *J. Lab. Clin. Med*. 1967; 70: 678-685.



22. Robert A. Olmer, M. Sampol J. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int.* 1987; 7: 830-835.
23. Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombus formation and platelet-vessel wall interaction in the nephrotic syndrome under flow conditions. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 204-211.
24. Cheng HF, Liu YG, Pan JS. A prospective study of renal vein thrombosis, XI International Congress of Nephrology. Tokyo, Japan. 1990.

## ANEXO

Tabla 1 Características bioquímicas de la población de estudio

n=31	
Característica	Md (-)
Hemoglobina (gr/dl)	12.5 (10.4-13.6)
Creatinina (mg/dL)	1.18 (0.81-1.74)
Urea (mg/dL)	41.9 (30.2-67.2)
BUN (mg/dL)	19.6 (14.1-35)
Albúmina (gr/dL)	3.2 (2.5-3.6)
Colesterol (mg/dL)	237 (202-309)
Triglicéridos (mg/dL)	256 (187-308)
Depuración de creatinina (ml/min)	68.22 (26.32-84.46)
Proteinuria (gr/24hrs)	4.77 (3.5-8.57)
Fibrinógeno (mg/dL)	489 (444-537)

**Tabla 2 Tratamiento utilizado para disminuir proteinuria**

Tipo de tratamiento	Porcentaje
IECA	22 (71%)
ARA II	17 (54.8%)
Espironolactona	16 (51.6%)
Pentoxifilina	2 (6.5%)
Citotóxico	10 (32.3%)
Ciclofosfamida	2 (6.5%)
Ciclosporina	1 (3.2%)
Micofenolato de mofetilo	7 (22.6%)
Esteroides	30 (96.8%)

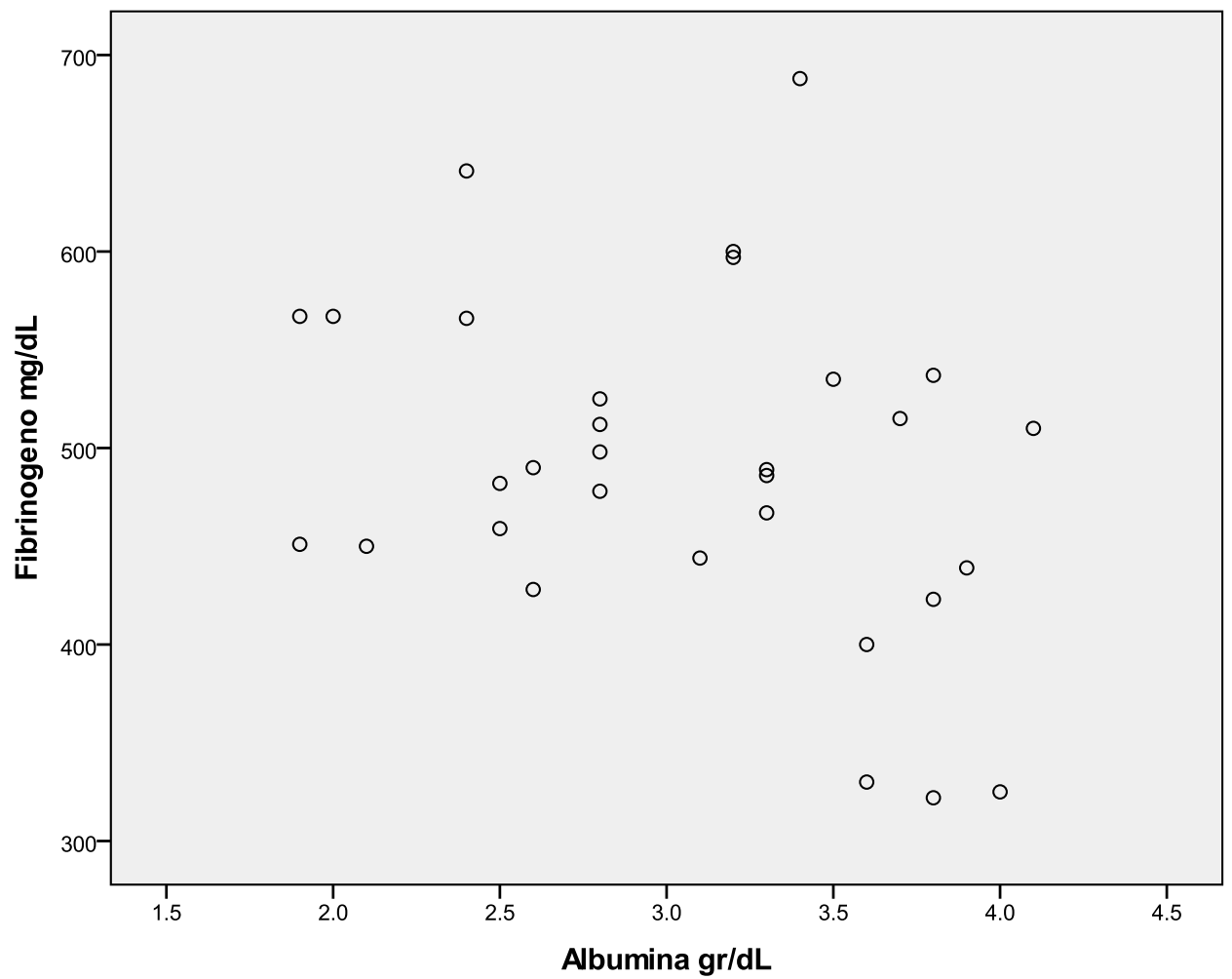
**Tabla 3 Combinación de los diferentes tipos de tratamiento para disminuir la proteinuria con inmunosupresor**

Combinación de Tratamiento	n=31
Esteroides/Espironolactona	1 (3.2%)
ARA/IECA/Esteroides	5 (16.1%)
IECAS/Esteroides/Espironolactona	6 (19.4%)
ARA/IECA/Esteroides/Espironolactona	1 (3.2%)
ARA/Esteroides/Espironolactona/ASA	1 (3.2%)
Esteroides/Espironolactona/Micofenolato de mofetilo	1 (3.2%)
ARA/IECA/Esteroides/Espironolactona/ASA/Micofenolato de mofetilo	1 (3.2%)
ARA/IECA/Esteroides/Espironolactona/Ciclosporina	1 (3.2%)
ARA/IECA/Esteroides/Pentoxifilina/Espironolactona	1 (3.2%)
ARA/IECA/Esteroides/Espironolactona/ASA/Ciclofosfamida	1 (3.2%)
ARA/IECA/Esteroides/Ciclosporina	1 (3.2%)

Grafica 1

# Correlación entre Fibrinógeno sérico y Albúmina sérica

n=31



$r = -0.307$

$p < 0.1$