



Tesis Recepcional de la Especialidad en Nefrología

**AUTOR: Dr. ADRIAN GOMEZ BLANCO**

SERVICIO DE NEFROLOGIA  
C. H. "20 de Noviembre"  
I. S. S. T. E.

México, D. F., 1975



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.

Con mucho Cariño y todo mi Amor;  
A mi esposa María Teresa Sigrisi de Gómez y  
A mi Hijo Adrián Gómez Sigrisi.

Con eterno agradecimiento a quién a más de la vida me dió siempre el estímulo necesario para llegar a ser alguien, aun a costa de grandes sacrificios: Mi Padre Aureliano Gómez Castro.

También a mi Madre: Concepción B. de Gómez y a mis Hermanos: Fernando, Eduardo, César y Raúl Gómez Blanco con gran Cariño y Afecto.

Con profundo agradecimiento al Dr. Juvenal Torres  
Pastrana Jefe del servicio de Nefrología del C. H.  
"20 de Noviembre" sin cuya atinada dirección no  
hubiera sido posible realizar esta Obra.

Con admiración y respeto y perenne agradecimiento  
al Dr. Juan Homero Hernández Illescas, Jefe de  
Enseñanza Nacional del ISSSTE, sin cuya ayuda  
no hubiera podido llevar a cabo esta especialidad.

## TRATAMIENTO DE LA GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA CON ANTICOAGULANTES Y UN ANTITROMBÓTICO. INFORME PRELIMINAR

### INTRODUCCION:

La Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva, es una entidad clínico-patológica conocida desde hace mucho tiempo, que se caracteriza clínicamente por la frecuente asociación de los síndromes urémico y nefrótico en forma simultánea, e histopatológicamente por proliferación endo y extracapilar con formación de "medias lunas", que eventualmente producen hialinización completa del ovillo glomerular (1, 2, 3).

Los estudios, tanto clínicos (4) como experimentales (5,6,7), mediante la utilización de técnicas de inmunofluorescencia (8) y microscopía electrónica (9), han demostrado la presencia de inmunocomplejos a nivel glomerular (10,11,12) con acúmulo de leucocitos polimorfonucleares (13), destrucción enzimática de la membrana basal glomerular (14,15) y depósitos de material identificado como fibrinógeno-fibrina (Figura 1), que corresponden a fenómenos de coagulación intravascular localizada (16 al 22).

Los anteriores hallazgos han orientado al clínico hacia el empleo oportuno de anticoagulantes y antitrombóticos, con el propósito de evitar o estabilizar estos fenómenos que determinan, al evolucionar, la lesión renal. Existen a la fecha numerosos reportes de investigadores en este campo, que denotan resultados alentadores (23 al 26).

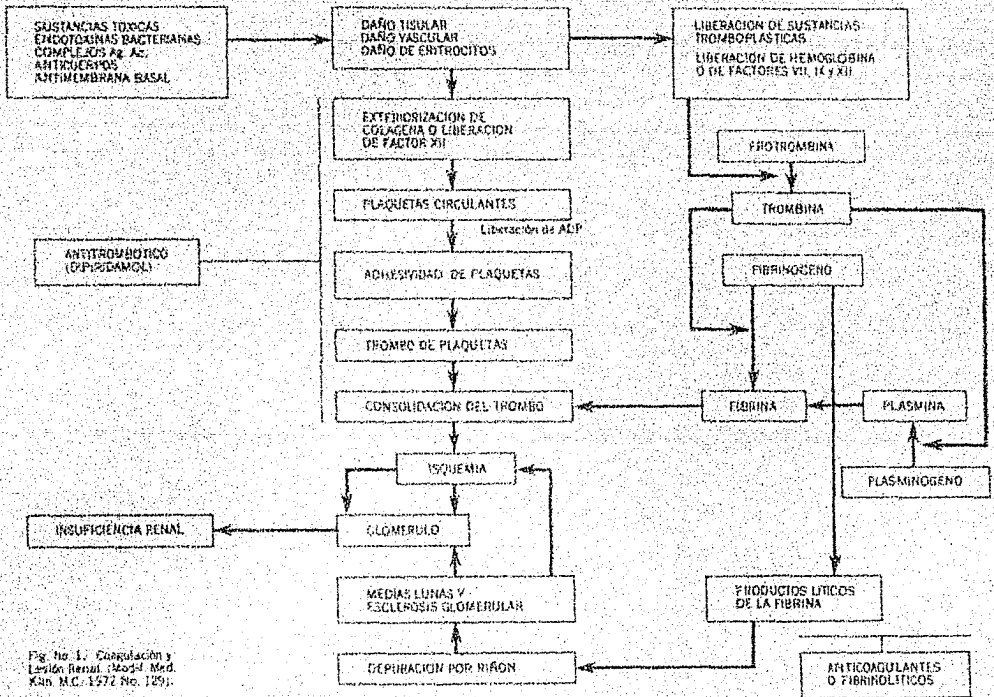


Fig. No. 1. Conceptación y Lesión Renal. (Rev. Med. Xán. M.C. 1972 No. 129).



El objetivo del presente trabajo, es el de reportar nuestra experiencia con esta terapéutica, en cinco casos controlados en los últimos 3 años en el Servicio de Nefrología.

#### MATERIAL Y METODO:

Se reunieron cinco pacientes con el cuadro clínico de glomerulonefritis rápidamente progresiva; cuatro correspondieron al sexo masculino y uno el femenino. Su edad varió entre los 8 y los 63 años, encontrándose cuatro casos aún dentro de la edad pediátrica.

A todos los pacientes se les practicaron al inicio del estudio y -mercuralmente, los siguientes exámenes de laboratorio: química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina, depuración de creatinina, urocultivo, complemento hemolítico al 50%, beta 1C globulina, antistreptolisinas, proteína C reactiva y cultivo de exudado faríngeo; además, -pruebas de tendencia hemorrágica que comprendieron: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, lisis de aglobulinas, fibrinógeno, plaquetas y adhesividad y aglutinabilidad plaquetarias; únicamente al inicio, los pacientes fueron sometidos a exámenes de gabinete como la nefrotomografía o la urografía excretora. Al principio y al final del tratamiento se efectuó biopsia renal percutánea.

Una vez que se hubo corroborado el diagnóstico clínico-patológico, -se practicó una fístula arterio-venosa externa, del tipo de Quinton-Scriver en alguna de las extremidades, con el objeto de tener una vía de acceso fácil para la administración de heparina, la cual fue aplicada a dosis suficientes para prolongar el tiempo de coagulación normal entre 20 y 25 minutos (27). La dosis promedio utilizada varió de 2,000 U. cada 6 hs, a 4,000 U. cada 4 hs; el tiempo mínimo de administración fue de 25 días y el máximo de 14 meses.

En dos pacientes se inició al mismo tiempo, la administración de -  
dipiridamol\* a la dosis de 600 mg diarios por vía oral. Al término del  
tratamiento con heparina, se continuó la anticoagulación con warfarin só  
lico, a la dosis necesaria para alcanzar un tiempo de protrombina entre  
20 y 40% (28); la dosis promedio necesaria para lograrlo fue entre 2.5 y  
5 mg diarios. A los tres pacientes a quienes no se les había prescrito  
dipiridamol desde el principio, se les administró el fármaco al iniciar  
la anticoagulación oral (Figura 2).

Todos los casos cursaron desde su inicio con hematuria macroscópica;  
cuatro presentaron hipertensión arterial y edema que en tres de ellos lle-  
gó a la anasarca. Dos cursaron con anemia e insuficiencia cardíaca con-  
gestiva; en uno hubo oliguria y los dos restantes tenían una diuresis nor-  
mal (Figura 3).

Los exámenes de laboratorio practicados al ingreso de los pacientes,  
mostraron una disminución importante de la función renal valorada por la  
deuración de creatinina endógena, elevación variable de los elementos ni-  
trogenados y anemia normocítica normocrómica (Figura 4).

Además, cuatro casos tuvieron albuminuria mayor de 3.5 g/l e hipopro-  
teinemia y, en tres de ellos, hubo también inversión del índice albúmina/  
globulina e hipercolesterolemia (Figura 4).

Los estudios inmunológicos demostraron complemento hemolítico al 50%  
disminuido en dos pacientes y la beta 1G globulina en uno; las antiestrep-  
tolisinas se encontraron elevadas en dos de los casos y en tres de demos-  
tró la presencia de estreptococo beta hemolítico en el cultivo del exuda-  
do faríngeo (Figura 4). Las pruebas hemorragíparas practicadas al ingre-

\* Trompersantin, Boehringer Ingelheim.

PACIENTE	1	2	3	4	5
Tiempo de evolución	3 años 4 meses	2 años 9 meses	2 años 3 meses	1 año 1 mes	10 meses
Tiempo de administración de:					
HEPARINA	12 meses 3,500 U. c/6 hs.	14 meses 4,200 U. c/6 hs.	3 meses 2,000 U. c/6 hs.	25 días 4,800 U. c/4 hs.	35 días 3,900 U. c/6 hs.
CUMARINICOS	16 meses 2.5 mg diarios	11 meses 2.5 mg diarios	5 meses 2.5 mg diarios	11 meses 5 mg diarios	7 meses 2.5 mg diarios
DIPIRIDAMOL	28 meses 450 mg diarios	13 meses 450 mg diarios	5 meses 600 mg diarios	13 meses 600 mg diarios	9 meses 600 mg diarios

Fig. 2.- Esquema que ilustra el tratamiento recibido por los pacientes estudiados, así como la dosis por medicamento en cada uno de ellos.

PACIENTE	1 ♂ (8 años)	2 ♂ (13 años)	3 ♀ (15 años)	4 ♂ (63 años)	5 ♂ (9 años)
Antecedentes	Escarlatina 3 semanas antes	No infección, no nefropatía	Faringo- Amigdalitis de repetición. Fiebre reu- mática (?)	No infección, no nefropatía	Faringo- Amigdalitis de repetición
Edema	++++	++++	++++	-----	++++
Diuresis	Oliguria	Anuria	Anuria	Normal	Normal
Hematuria	++++	++++	++++	++++	++++
Tensión Arterial	140/90	150/100	180/100	140/80	140/90
Insuficiencia Cardíaca	No	Si	Si	No	No

Fig. 3.- Cuadro clínico inicial con mención de los antecedentes, la edad y el sexo.

PACIENTES	1	2	3	4	5
Urea mg/%	132	199	110	316	64
Creatinina mg/%	3.6	12	11.9	13.5	2.0
Hemoglobina g/%	6.4	5.3	5.2	6.8	7.5
Hematocrito %	21	20	18	24	24
Dep. Creatinina ml/min	20	5	10	12	15.1
Albuminuria g/l	10	5.4	6.2	0.75	4.9
Proteínas Tot. g/%	5.7	4.9	4.2	5.9	4.5
Albúmina g/%	2.2	2.2	1.8	3.6	2.0
Globulina g/%	3.5	2.7	2.2	2.3	2.5
Índice A/G	0.8 a 1	0.9 a 1	0.8 a 1	0.5 a 1	0.8 a 1
Coolesterol Tot. mg/%	273	219	420	182	550
Complemento Hemolítico 50% (unidades)	110	100	86	100	80
$\beta$ 1C Globulina mg	100	140	75	110	110
Antiestreptolisinas (unidades)	500	12	800	12	125
Proteína "C" Reactiva	---	---	+++	---	+++
Estreptococo Beta hemolítico en exudado faríngeo	Si	No	Si	No	Si

Fig. 4.- Exámenes de laboratorio y pruebas especiales antes del tratamiento.

so de estos enfermos, fueron normales (Figura 5).

En dos pacientes, el cuadro clínico de inicio se acompañó de retención azoosa importante y sintomatología urémica, que hizo necesario la aplicación de procedimientos de Diálisis Peritoneal y/o Hemodiálisis, durante 3 y 7 meses respectivamente.

La biopsia renal percutánea practicada al ingreso de todos los pacientes, mostró los siguientes aspectos:

Caso 1.- Se observaron 14 glomérulos con glomerulonefritis proliferativa intracapilar acentuada y extracapilar moderada, difusa y generalizada, con esclerosis leve que afectó un 40% de los glomérulos.

Caso 2.- Se observaron 8 glomérulos con glomerulonefritis proliferativa, intra y extracapilar, severa, de carácter difuso y generalizada, con un 100% de los glomérulos afectados (Figura 6).

Caso 3.- Se observaron 6 glomérulos con glomerulonefritis proliferativa intracapilar acentuada y extracapilar moderada, difusa y generalizada, con esclerosis leve, afectando un 40% de los glomérulos.

Caso 4.- Se observaron 15 glomérulos con proliferación celular focal y uno con proliferación extracapilar acentuada; además, atrofia tubular severa, alternando con lesiones regenerativas del epitelio y arterioesclerosis moderada.

Caso 5.- Se observaron 16 glomérulos con glomerulonefritis proliferativa intracapilar acentuada y extracapilar moderada, afectando un 50% de los glomérulos y con importante componente exudativo.

PACIENTE	1	2	3	4	5
Tiempo de Protrombina	12" - 100%	15" - 84%	12" - 100%	13" - 94%	12" - 100%
Tiempo de Tromboplastina	30"	30"	37"	37"	37"
Tiempo de Trombina	20"	21"	22"	23"	24"
Fibrinógeno	270 mg	290 mg	300 mg	300 mg	260 mg
Plaquetas	300 mil	270 mil	320 mil	575 mil	260 mil
Adhesividad Plaquetaria	42%	40%	42%	43%	40%
Aglutinación a la Adrenalina	29%	30%	30%	29%	30%
Lisis de Euglobulinas	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Fig. 5.- Pruebas hemorrágicas antes del tratamiento.

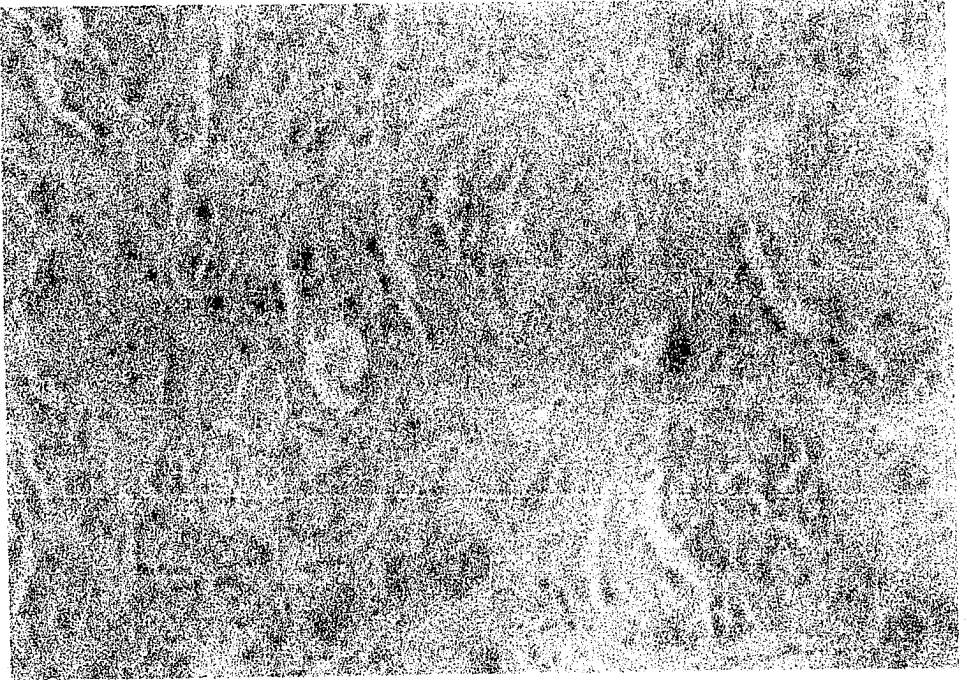


Figura No. 6.

Biopsia renal percutánea practicada al paciente No. 2 a su ingreso  
(ver reporte de Biopsia).

RESULTADOS:

Las consecuencias terapéuticas obtenidas desde el punto de vista clínico, al final del período de observación, fueron bastante satisfactorias, ya que el edema había desaparecido en cuatro pacientes, persistiendo en grado discreto sólo en uno de ellos; la diuresis se normalizó y la hematuria macroscópica desapareció en todos los pacientes para convertirse en microscópica en cuatro de ellos. La tensión arterial se normalizó en los que previamente denotaban hipertensión (Figura 7).

Tanto en los pacientes en quienes se inició el tratamiento con heparina sola, como en aquellos que recibieron heparina y dipiridamol, fue observado desde los primeros diez días, un aumento rápido y progresivo de la diuresis, disminución de los elementos azoados y aumento de la depuración de creatinina endógena. Las cifras de hemoglobina, proteínas séricas, colesterol y albúmina en orina, se modificaron más lentamente. Al suspenderse la heparinización y continuar con anticoagulación oral y dipiridamol, la mayoría observada inicialmente continuó.

La depuración de creatinina endógena se ha normalizado en dos enfermos, persistiendo discretamente baja en uno; en los dos restantes es de aproximadamente la tercera parte de lo normal y tienen cifras de urea y creatinina discretamente elevadas. Estos dos pacientes fueron los que cursaron con anuria inicialmente y ameritaron procedimientos dialíticos. Las cifras de hemoglobina y hematocrito se normalizaron en todos los pacientes (Figura 8).

El colesterol total y las proteínas séricas se normalizaron en los casos que se encontraban alterados; la albuminuria disminuyó en todos, desapareció en uno y persistió con cifras menores de 3.5 g/l en los restantes (Figura 8).



PACIENTE	1	2	3	4	5
Edema	-----	+	-----	-----	-----
Diuresis	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hematuria	-----	+	+	++	+
Tensión Arterial	90/60	80/50	110/80	140/80	80/50

Fig. 7.- Cuadro clínico después del tratamiento.

PACIENTE	1	2	3	4	5
Urea mg/%	36	89	90	39	25
Creatinina mg/%	1.2	2.1	2.3	1.2	1.2
Hemoglobina g/%	15	11.4	12	14	12
Hematocrito %	45	37	40	45	37
Dep. Creatinina ml/min	110	40	32	75	64
Albuminuria g/l	0.45	1.0	1.8	Neg.	0.65
Proteínas Tot. g/%	6.9	6.9	7.2	6.7	7.3
Albúmina g/%	4.2	3.6	4.2	4.9	4.1
Globulina g/%	2.7	3.3	3.0	1.8	3.2
Índice A/G	1.5 a 1	1.0 a 1	1.2 a 1	2.7 a 1	1.2 a 1
Colesterol Tot. mg/%	166	150	220	170	200

Fig. 8.- Exámenes de laboratorio después del tratamiento.

Desde el punto de vista histopatológico, se observaron cambios variables en la segunda biopsia renal percutánea efectuada al término del tratamiento:

Caso 1.- Se encontró proliferación intracapilar difusa, con esclerosis total leve y segmental moderada en un 25% de los glomérulos (no se observó proliferación extracapilar).

Caso 2.- Se observó proliferación intracapilar, difusa, moderada, - pero con esclerosis acentuada, atrofia tubular intensa (Figura 9) y arterioesclerosis leve, con un 60 a 75% de los glomérulos esclerosados.

Caso 3.- No se obtuvo material diagnóstico suficiente para el estudio anatómico post-tratamiento.

Caso 4.- La segunda biopsia mostró glomérulos normales en su mayoría, aunque algunos con esclerosis focal leve; a nivel intersticial, se observó atrofia tubular acentuada, alternando con túbulos hipertróficos y abundante tejido fibroso, así como infiltrado mononuclear con fagocitos cargados de hemosiderina.

Caso 5.- La biopsia de control mostró proliferación intracapilar, - moderada y difusa, sin fenómenos exudativos y sólo un glomérulo con proliferación extracapilar acentuada (mejoría de la proliferación intra y extra-capilar, con desaparición del componente exudativo inflamatorio).

#### DISCUSION:

Los casos presentados en este estudio, reúnen datos clínicos suficientes para hablar de una Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva (29). En los cuatro pacientes pediátricos, histológicamente se pudo demostrar

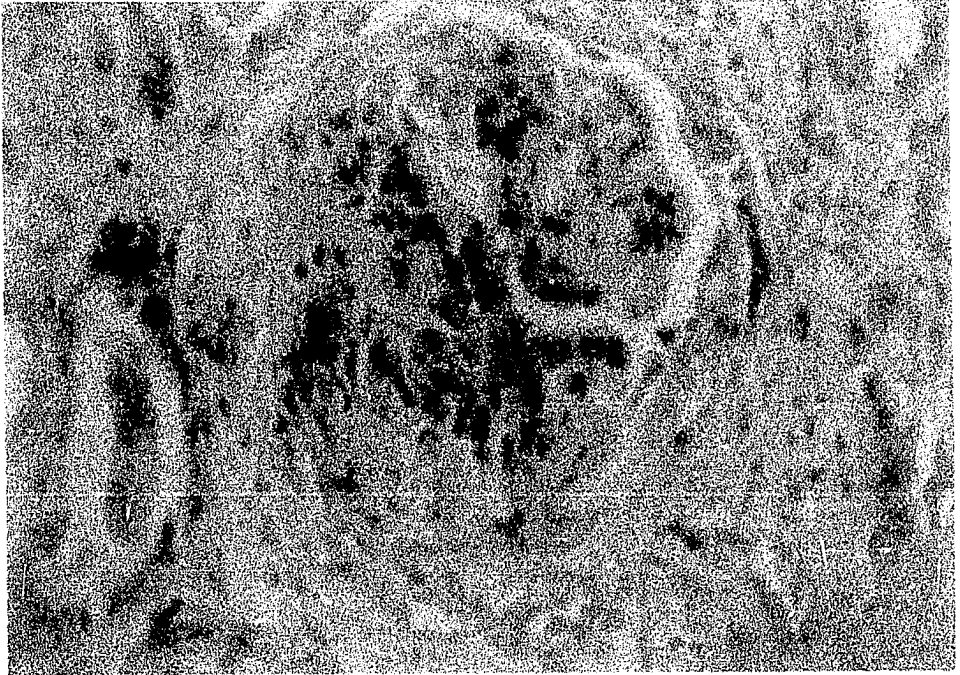


Figura No. 9.

Biopsia renal percutánea practicada al paciente No. 2 después del -  
tratamiento.

la proliferación endo y extracapilar en un porcentaje de glomérulos que varió del 40 al 100%. En el paciente adulto, el cuadro clínico de inicio pareció corresponder a un síndrome urémico hemolítico; sin embargo, por haber recibido tratamiento con heparina antes de su ingreso, no se pudo corroborar este diagnóstico. Así mismo, los cambios histológicos más importantes que se encontraron en dicho paciente, fueron a nivel túbulo-intersticial, aunque en los glomérulos existía proliferación celular mínima focal y uno, especialmente, tenía proliferación extracapilar acentuada.

En tres de los pacientes en edad pediátrica, se pudo corroborar una infección estreptocócica previa, aislándose el estreptococo beta-hemolítico del exudado faríngeo; además, en uno de ellos existió el antecedente de padecer escarlatina 3 semanas antes del inicio de su nefropatía y en otro, el cuadro nefrológico estuvo relacionado con manifestaciones — clínicas diagnosticadas como fiebre reumática.

La evolución natural de la glomerulonefritis rápidamente progresiva, es habitualmente hacia una insuficiencia renal de instalación rápida y — progresiva, especialmente cuando el número de glomérulos afectados sobrepasa el 30% (30), aunque se acepta que los enfermos que tienen un antecedente infeccioso de origen estreptocócico, tienen por lo general un pronóstico más favorable (31, 2). Dos de nuestros pacientes en quienes se demostró dicho antecedente, han tenido así una recuperación funcional completa; sin embargo, el tercero de ellos, aún persiste con disminución importante de la función renal, que se manifiesta por retención azoada moderada y alteraciones urinarias después de más de dos años de observación y consideramos poco probable que, sin el tratamiento anticoagulante y anti-trombótico instituido, hubiera mostrado la recuperación funcional que se ha referido, especialmente por la severidad manifiesta del cuadro clínico inicial y su posterior evolución, que ameritó incluso procedimientos de —

hemodiálisis durante 3 meses. No obstante, el porcentaje de glomérulos afectados en los tres casos, fue semejante.

De los dos casos en los cuales no se demostró ningún antecedente infeccioso, la evolución ha sido diferente; uno persiste con insuficiencia renal y retención azoada moderada después de casi 3 años de evolución; este paciente también cursó con insuficiencia renal y oliguria, que se prolongó por varios meses, emergió diálisis peritoneal al principio y hemodiálisis posteriormente, durante 7 meses (figura 10). En este caso, la biopsia renal mostró un 100% de glomérulos afectados, correlacionándose así con el cuadro clínico.

En el paciente en quien habíamos sospechado un síndrome urémico-hemolítico y cuyas lesiones histológicas a nivel glomerular fueron de tipo focal, la recuperación funcional ha sido satisfactoria, aunque persiste con alteraciones urinarias discretas del tipo de la hematuria microscópica. Es importante hacer notar que en este paciente, observamos una rápida respuesta al tratamiento anticoagulante y antitrombótico, desapareciendo los síntomas urémicos y mejorando la anemia; la depuración de creatinina endógena y la elevación de productos azoados, tardaron varias semanas en normalizarse.

Aunque el uso de anticoagulantes y antitrombóticos en diferentes nefropatías ha sido preconizado por diferentes autores, en la glomerulonefritis rápidamente progresiva los resultados han sido contradictorios. Los nuestros coinciden con los obtenidos por Kincaid-Smith, entre otros (25,26;33,37) y difieren con los reportes de varios investigadores (34,35). Esta discrepancia puede ser explicada por varios factores, entre los cuales se pueden enumerar los siguientes: diagnóstico temprano, porcentaje de glomérulos afectados, tiempo transcurrido entre el

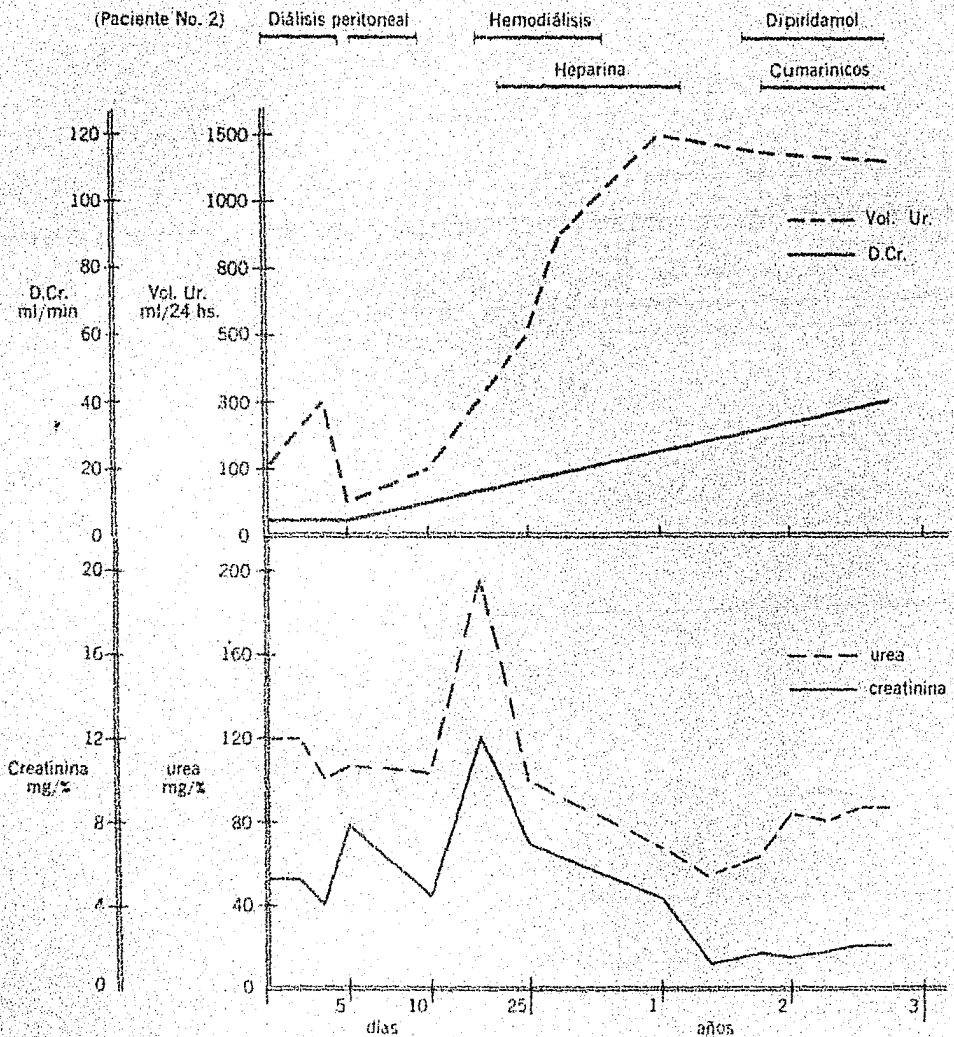


Fig. 10. Gráfica que muestra la Depuración de Creatinina endógena y el volumen urinario del paciente No. 2, así como las cifras de urea y creatinina.

diagnóstico y la administración del tratamiento, dosis y duración del mismo, niveles de anticoagulación obtenidos, etiopatogenia del padecimiento, etc.

Consideramos que el tratamiento con anticoagulantes y antitrombóticos, está plenamente justificado en este tipo de pacientes, basados sobre todo en los estudios referidos inicialmente, que han demostrado fenómenos de coagulación a nivel glomerular; por otra parte, el riesgo de administración de estos fármacos, especialmente los anticoagulantes, — puede ser reducido al mínimo con un control adecuado (27,28). El correr este riesgo, se justifica plenamente, sobre todo si se considera el pronóstico generalmente fatal a corto plazo y la falta de un tratamiento — actual efectivo, especialmente en aquellos enfermos que, como los nuestros, cursan desde su inicio con un síndrome urémico severo y rápidamente progresivo.

Los resultados de la biopsia renal al término del tratamiento, aparentemente discrepan de la mejoría clínica, ya que en la mayoría de los casos se encontró persistencia de las lesiones de hialinización y fibrosis glomerular; a este respecto, cabe recordar que el procedimiento de biopsia renal percutánea, no siempre es representativo del total del tejido renal y, además, pudiera ocurrir que en la segunda biopsia se obtuviera una área de parénquima renal más afectado.

Por otra parte, estamos conscientes de que este tipo de tratamiento no hace regresar las lesiones de hialinización y fibrosis ya establecidas, sino que más bien previene la progresión de las mismas, evitando la proliferación celular consecuente al depósito de los factores de la coagulación (16).

Aún más, creemos que la persistencia de dichas lesiones después de varios años de evolución, no obstante el tratamiento anticoagulante y —

antitrombótico, nos ratifica que este tipo de nefropatía por sí sola — evoluciona necesariamente a la insuficiencia renal, especialmente cuando el daño glomerular es de un porcentaje importante (1, 29, 30).

La administración de heparina en este padecimiento nos parece indicada, ya que aparte de su acción anticoagulante tiene efecto antagónico con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es antiserotonínica y anticomplementémica y además, tiene un efecto acelerador del catabolismo del fibrinógeno (7,32); por lo tanto, su administración combinada — con una sustancia antitrombótica del tipo del dipiridamol, cuya acción sobre la agregación plaquetaria, determinada por un aumento en la concentración de adenosina endógena, está perfectamente establecida (36), — se antoja lógica (Figura 1).

Por último, pensamos que el medicamento antitrombótico, por sí solo o combinado con anticoagulantes orales, pudiera ser suficiente para — continuar el control a largo plazo, ya que varios de nuestros pacientes recibieron este tratamiento sin haber observado hasta la fecha reactivación de su proceso (37). Lo anterior es muy importante, ya que la anticoagulación con heparina no se puede realizar por tiempo indefinido debido a los múltiples problemas y riesgos que acarrea su empleo y como sabemos perfectamente que estos pacientes probablemente continúan con activación de su sistema de coagulación, especialmente a nivel plaquetario, en — tonces se justifica suficientemente la administración de dipiridamol, — por su efecto antitrombótico y carencia de los efectos indeseables de la heparina (27 y 28).

#### NOTA DE AGRADECIMIENTO.

Se agradece al Dr. Francisco Velázquez Forero, Médico Patólogo del — Instituto Nacional de la Nutrición por su valiosa ayuda en este estudio.



11

RESUMEN:

Siendo la glomerulonefritis rápidamente progresiva una entidad nosológica de fatal pronóstico, en cuya producción intervienen depósitos de fibrina representativos de coagulación intravascular, y basados en anteriores experiencias clínicas en las que se han empleado anticoagulantes y antitrombóticos con el fin de estabilizar estos fenómenos que determinan la lesión renal, se reunieron 5 pacientes con el grave cuadro clínico característico y se les administraron heparina o coumarínicos y el antitrombótico dipiridamol por períodos variables, siendo en el caso del último fármaco - hasta por 28 meses. Los resultados, que fueron bastante satisfactorios, - especialmente desde el punto de vista funcional renal, justifican el tratamiento con estas sustancias, ya que evitaron la evolución irreversible del padecimiento en los enfermos reunidos para este estudio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bacani, A.R.; Velázquez, F.; Kanter, A.; Conrad, L.; Pirani, V.L. y Pirani, V.E.; Pollak, V.E.: RAPIDLY PROGRESSIVE (NON-STREPTOCOCCAL) - GLOMERULONEPHRITIS. *Annals of Internal Medicine*. Vol. 69, No. 3. - Pág. 463 a 485 (1968).
- 2.- Pollak, V.E.; Mendoza, N.: GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA. *Clinicas Médicas de Norteamérica*. No. 55. Pág. 1397 a 1415 (1971).
- 3.- Hamburger, J.; Richet, G.; Groslier, J.; Mery, J.P.; Montera, H.; - Royer, P.: THE MALICIOUS GLOMERULONEPHRITIS. *Libro Advances in Nephrology from the Necker Hospital*. Vol. 1. Pág. 942 a 949 (1971).
- 4.- Koffler, D.; Paronetto, F.: FIBRINOGEN DEPOSITION IN ACUTE RENAL FAILURE. *The American Journal of Pathology*. Vol. 49. Pág. 393 a 395. — Parte I (1966).
- 5.- Humair, L.; Potter, E.V.; Kwaan, H.C.: THE ROLE OF FIBRINOGEN IN RENAL DISEASE (I.— Production of Experimental Lesions in Mice.) *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. Vol. 74. No. 1. Pág. 60 a 71. — (1969).
- 6.- Humair, L.; Kwaan, H.C.; Potter, E.V.: THE ROLE OF FIBRINOGEN IN RENAL DISEASE (II.— Effect of Anticoagulant and Urokinase on Experimental — Lesions in Mice.) *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. — Vol. 74. No. 1. Pág. 72 a 78. (1969).
- 7.- Briggs, J.D.; Kwaan, H.C.; Potter, E.V.: THE ROLE OF FIBRINOGEN IN RENAL DISEASE (III.— Fibrinolytic and Anticoagulant Treatment of Nephrotoxic Serum Nephritis in Mice.) *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. Vol. 74. No. 5. Pág. 715 a 724 (1969).
- 8.- McCluskey, R.J.; Vassalli, P.; Gallo, G.; Baldwin, D.S.: AN IMMUNO-FLUORESCENT STUDY OF PATHOGENIC MECHANISMS IN GLOMERULAR DISEASES. — *The New England Journal of Medicine*. Vol. 274. No. 13. Pág. 695 a 701 (1965).
- 9.- Vassalli, P.; Simon, G.; Reuiller, Ch.: ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF GLOMERULAR LESIONS RESULTING FROM INTRAVASCULAR FIBRIN FORMATION. *The American Journal of Pathology*. Vol. 43. No. 4. Pág. 579 a 617 (1963).

- 10.- Bach, J.F.; Dardenne, M.; Hinglais, N.; Mahieu, Ph.: ROLE OF ANTI-BASEMENT MEMBRANE IMMUNITY IN HUMAN GLOMERULONEPHRITIS. Libro Advances in Nephrology from the Necker. Vol. 2. Pág. 75 a 91 (1971).
- 11.- Berger, J.; Yaneva, H.; Hinglais, N.: IMMUNOHISTOCHEMISTRY OF GLOMERULONEPHRITIS. Libro Advances in Nephrology from the Necker Hospital. Vol. 1. Pág. 11a 30 (1971).
- 12.- Vassalli, P.; McCluskey, R.T.: THE PATHOGENIC ROLE OF THE COAGULATION PROCESS IN RABBIT MASUGI NEPHRITIS. The American Journal of Pathology. Vol. 45. Pág. 653 a 677. No. 4 (1964).
- 13.- Hensen, P.M.: PATHOLOGIC MECHANISMS IN NEUTROPHIL-MEDIATED INJURY. — The American Journal of Pathology. Vol. 68. No. 3. Pág. 593 a 605 — (1972).
- 14.- Burkholder, P.M.: ULTRASTRUCTURAL DEMONSTRATION OF INJURY AND PERFORATION OF GLOMERULAR CAPILLARY BASEMENT MEMBRANE IN ACUTE PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS. The American Journal of Pathology. Vol. 56. No.2. Pág. 251 a 266 (1969).
- 15.- Weissman, G.; Zurier, R.G.; Hoffstein, S.: LEUKOCYTIC PROTEASES AND — THE IMMUNOLOGIC RELEASE OF LYOSOMAL ENZYMES. The American Journal of Pathology. Vol. 68. No. 3. Pág. 539 a 569 (1972).
- 16.- Vassalli, P.; McCluskey, R.T.: THE COAGULATION PROCESS AN GLOMERULAR — DISEASE. The American Journal of Medicine. Vol. 39. No. 2. Pág. 179 a 183 (1965).
- 17.- Vassalli, P.; McCluskey, R.T.: THE PATHOGENETIC ROLE OF THE COAGULATION PROCESS IN GLOMERULAR DISEASES OF IMMUNOLOGIC ORIGIN. Libro Advances in Nephrology from the Necker Hospital. Vol. 1. Pág. 47 a 63. (1971).
- 18.- Wardle, E.N.; Menon, I.S.; Rastogi, S.P.: STUDY OF PROTEINS AND FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS. British Medical Journal. No. 2. Pág. 260 a 263 (1970).
- 19.- Min, K.W.; Gyorkey, F.; Yáun, J.J.; Ekngyan, G.: THE MORPHOGENESIS — OF GLOMERULAR CRESCENTS IN RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS. — Kidney International. Vol. 5. No. 1. Pág. 47 a 55 (1974).
- 20.- Cameron, J.S.: BRIGHT'S DISEASE TODAY. THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS. (I) British Medical Journal. Vol. 4. No.5832. Pág. 87 a 90 (1972).

- 21.- Cameron, J.S.: BRITISH DISEASE TODAY. THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS, (II) British Medical Journal, Vol. 4, No. 5833, Pág. 160 a 163 (1972).
- 22.- Merrill, J.P.: GLOMERULONEPHRITIS (I). The New England Journal of Medicine, Vol. 290, No. 5, Pág. 257 a 262 (1974).
- 23.- Kincaid-Smith, P.; Saker, B.M.; Fairley, K.F.: ANTICOAGULANTS IN - "IRREVERSIBLE" ACUTE RENAL FAILURE. Lancet, Vol. 2, Pág. 1360 a 1363 (1968).
- 24.- Kincaid-Smith, P.: COAGULATION AND RENAL DISEASE. Kidney International, Vol. 2, No. 4, Pág. 183 a 190 (1972).
- 25.- Chirawong, P.; Nanra, S.R.; Kincaid-Smith, P.: FIBRIN DEGRADATION - PRODUCTS AND THE ROLE OF COAGULATION IN "PERSISTENT" GLOMERULONEPHRITIS. Annals of Internal Medicine, Vol. 74, Pág. 853 a 859 (1971).
- 26.- Kincaid-Smith, P.; Laver, M.C.; Fairley, K.F.; Mathews, D.C.: DIPYRIDAMOLE AND ANTICOAGULANTS IN RENAL DISEASE DUE A GLOMERULAR AND VASCULAR LESIONS. The Medical Journal of Australia. Pág. 145 a 151 (1970).
- 27.- Genton, E.: GUIDELINES FOR HEPARIN THERAPY. Annals of Internal Medicine, Vol. 80, No. 1, Pág. 77 a 82 (1974).
- 28.- Wessler, S.: ANTICOAGULANT THERAPY-1974. J.A.M.A. Vol. 228, No. 6, Pág. 757 a 761 (1974).
- 29.- Burkholder, P.M.; Bradford, W.D.: PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN. The American Journal of Pathology, Vol. 56, No. 3, Pág. 423 a 467 (1969).
- 30.- Hinglais, N.; Garcia Torres, R.; Kleinke, D.: LONG-TERM PROGNOSIS IN ACUTE GLOMERULONEPHRITIS. The American Journal of Medicine, Vol. 56, - Pág. 52 a 59 (1974).
- 31.- Salinas, M.L.; Rodríguez, R.S.; Aratschmer, R.: GLOMERULONEFRITIS AGUDA POST-ESTREPTOCOCCICA. SIMPOSIUM, Editorial, Soc. Mexicana de Pediatría, Pág. 21 a 39 (1972).
- 32.- Wardle, E.N.; Uleall, P.R.: EFFECT OF HEPARIN ON RENAL FUNCTION IN -- PATIENTS WITH OLIGURIA. British Medical Journal, Vol. 41, Pág. 135 a 138 (1972).
- 33.- Stiehm, E.R.; Trygstad, C.W.: SPLIT PRODUCTS OF FIBRIN IN HUMAN RENAL DISEASE. The American Journal of Medicine, Vol. 46, Pág. 774 a 785 - (1969).

- 34.- Cameron, J.S.: BRIGITS DISEASE TODAY. THE PATHOGENESIS AND TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS. (III) British Medical Journal. Vol. 41. No. 5334. Pág. 217 a 219 (1972).
- 35.- Merrill, J.P.: GLOMERULONEPHRITIS (III). The New England Journal of - Medicine. Vol. 290. No. 7. Pág. 374 a 380 (1974).
- 36.- Sullivan, J.; Harken, D.E.; Gorlin R.: PHARMACOLOGIC CONTROL OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF CARDIAC-VALVE REPLACEMENT. The New England Journal of Medicine. Vol. 279. No. 11. Pág. 576 a 580 (1968).
- 37.- Arieff, A.I.; Pizzera, W.F.: RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS TREATED WITH ANTICOAGULANTS. Arch. Intern. Med. Vol. 122 (1972).