



---

FACULTAD DE QUIMICA

## Alteraciones de la Coagulación en el Síndrome Nefrótico

T E S I S

Que para obtener el título de:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

DORA MARCELA SANCHEZ JIMENEZ

---

México, D. F.

1973



M-172077



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.

Jurado Asignado Originalmente:

Presidente	Prof. Fernando Velez Orozco
Vocal	" Ramón Guevara Estrada
Secretario	" Alvar Loria A.
1er. suplente	" Mario Miranda Castro
2o. suplente	" Alfredo Garzón Serra.

Sitio donde se desarrollo el Tema:

Hospital General del Centro Médico Nacional.

Nombre completo del Sustentante:

Dora Marcela Sánchez Jiménez.

Nombre completo del Asesor del Tema:

Prof. Alvar Loria A.

A mis padres, con cariño y gratitud por su apoyo.

A mi abuelita, familiares, compañeros y amigos.

A mis padrinos Rafael Jaime M. y  
Ma. del Refugio M. de Jaime.

A mis hermanos.

A José Luis.

Con gratitud al Dr. Javier Pizzuto Chávez, Jefe del Servicio de Hematología del Hospital General del C.M.N. del I.M.S.S., por su valiosa ayuda.

Y a todo el personal del Laboratorio de Coagulación del Hospital General del C.M.N. del I.M.S.S., por su colaboración para la realización de este trabajo.

Al Q.B.P. Alvar Loria A., por el interés demostrado en  
mi realización.

Con agradecimiento al Q.F.B. Ramón Guevara E., y al  
Ing. Fernando Vélez O., por su orientación.

- I.- INTRODUCCION.
- II.- MATERIAL Y METODOS.
- III.- RESULTADOS.
- IV.- COMENTARIOS.
- V.- RESUMEN Y CONCLUSIONES.
- VI.- BIBLIOGRAFIA.



## I.- INTRODUCCION.

La causa de algunas enfermedades renales aún no es muy clara y en los últimos años se ha supuesto una relación con la coagulación intravascular (9, 41, 55), como mecanismo desencadenante de los procesos patológicos en las nefropatías, que producen lesiones histológicas específicas, como en la insuficiencia renal aguda (59), glomerulonefritis (1, 6, 31) y la nefropatía de lupus (25), etc. Existe evidencia experimental e histológica de que la coagulación intravascular (C.I.V.) tiene relación etiopatogénica con la necrosis tubular aguda y la necrosis cortical renal, entidades que producen insuficiencia renal (33, 46). En el síndrome hemolítico urémico, también se reportan alteraciones en los factores de la coagulación y la instauración de un estado de fibrinolisis acelerado (15, 19, 20, 27, 66).

Esa coagulación intravascular se manifiesta por el depósito de fibrina en los glomérulos del riñón (30, 33, 37, 61, 65), lo cual es la causa del daño tisular en dichos padecimientos renales.

Rosenmann, et al (50), sugirieron que la oclusión de la vena renal puede ser la causa fundamental del síndrome nefrótico y que la trombosis de la vena renal puede ser secundaria al síndrome, asociada con un estado de hipercoagulabilidad, por lo que, la terapia anticoagulante puede tener lugar

en el manejo de pacientes nefróticos.

Existe en la literatura información suficiente para considerar a los cambios de la coagulación como responsables de la producción de fenómenos tromboembólicos, que suelen observarse en estos enfermos. Así Cameron (4) y Goldbloom, et al (13) encontraron trombosis de la arteria femoral posterior a la punción de la vena correspondiente, en niños con síndrome nefrótico activo y Kanfer (24) encontró 16 complicaciones trombóticas de diverso tipo en 13 pacientes nefróticos. Probablemente de estas complicaciones, la más frecuentemente señalada ha sido la trombosis de la vena renal (26, 40, 43, 50, 60).

Vassalli, et al (61, 62, 63, 64) y Humair, et al (21, 22), desencadenaron en forma experimental el mecanismo de la coagulación intravascular en ratas y conejos y han observado por microscopía electrónica, depósitos de fibrina a nivel glomerular. El tejido glomerular mesangial actúa como una vía para trasladar el material que pasa a través de la membrana glomerular; la fibrosis mesangial ocurre después de que el depósito de fibrina queda dentro del mesangio, pero por encima de esta posibilidad, existe el peligro de un tromboembolismo en la circulación; este mecanismo causa lesiones progresivas en las nefrosis, por lo que, se sugiere una terapia anticoagulante en el caso de pacientes nefróticos (18).

El uso de anticoagulantes como la heparina y el dipiridamol, ha prevenido y mejorado las lesiones histológicas renales, pues su administración inhibe la aglutinabilidad de plaquetas y previene la formación de trombos de fibrina en pacientes nefróticos (29, 31).

En la nefritis experimental, es sorprendente que el uso de anticoagulantes como la heparina (14, 32, 54) y la warfarina (63) ha dado buenos resultados; sin embargo han sido poco usados en el tratamiento de la glomerulonefritis en el hombre. Se observó también que la heparina reduce la proteinuria y la hematuria.

El dipiradamol es un anticoagulante que inhibe la aglutinabilidad de plaquetas in vivo e in vitro (7, 10, 11). La combinación de éste con la heparina parece ser un mejor tratamiento de trombosis arterial, que el uso de

uno sólo. Esta combinación ha sido valorada en un estudio control en el hombre (57).

Los cambios físicos y químicos que dan como resultado la formación de un coágulo sanguíneo, han sido el tema de muchas investigaciones durante siglos, pero todavía no son totalmente conocidos. Malpighi en 1666, fue uno de los primeros en considerar el problema, y en el siglo XVIII, Petit, Hewson, Chaptal y Hunter se ocuparon de él. En el siglo siguiente, Buchanan, Lister, Denis, y Hammarsten, realizaron contribuciones que dispusieron el ambiente para el concepto propuesto por Alexander Schimdt en 1892; es decir, que la coagulación de la sangre es la consecuencia de una cadena de factores reactivos que culminan con la conversión del fibrinógeno en fibrina por acción de la trombina. Se reconocía que la trombina no se hallaba presente como tal en la sangre circulante y que un precursor inactivo -la protrombina- era activada por otra sustancia, probablemente de naturaleza lipóide. El reconocimiento del papel esencial desempeñado por el calcio, condujo al desarrollo de la teoría clásica del mecanismo de la coagulación expuesta en 1905 por Morawitz, en la cual se consideraban cuatro factores como necesarios: tromboplastina, calcio, protrombina y fibrinógeno.

Posteriormente el concepto de coagulación, se concibe como un proceso dinámico, en el cual, ciertas fuerzas que conducen a la coagulación son enfrentadas por fuerzas contrarias, incluyendo estas últimas a los anticoagulantes naturales y a agentes que remueven el coágulo formado. Los fundamentos de este concepto fueron establecidos por Howell, en 1910. Aclaró que intervienen más de cuatro factores, punto de vista propuesto por primera vez por Nolf en 1908 y apoyado más tarde por Bordet.

Entre los años de 1964 y 1966, dos grupos de investigadores, Ratnoff, et al (48) y McFarlane (38), en Estados Unidos y Gran Bretaña respectivamente, enunciaron interesantes hipótesis acerca del mecanismo de coagulación.

Se piensa ahora, que existen cuatro fases distintas de la coagulación de la sangre, a saber: la activación de la tromboplastina; la formación de trombina; la producción y estabilización de la fibrina, y la fibrinólisis.

Primeramente se forma tromboplastina, para lo cual es necesario que se desprendan o liberen sustancias de los tejidos y de las plaquetas.

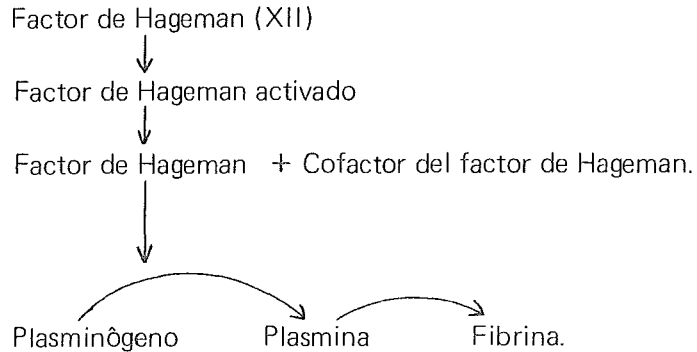
Para la formación de trombina existen dos caminos: uno de ellos es el sistema intrínseco y el otro el sistema extrínseco.

El primero se inicia cuando el factor XII (factor de Hageman) es activado, y después interacciona con el antecedente tromboplástico del plasma (factor XI) y posteriormente cambia de su forma inerte a su forma activa y éste a su vez actúa sobre el componente tromboplástico del plasma (factor IX o factor de Christmas), activándolo en presencia de fosfolípidos plaquetarios; de esta manera se forma un complejo macromolecular estable con el factor VIII (globulina antihemofílica). Este complejo activa al factor X (factor de Stuart-Power) y el factor X activado en presencia de fosfolípidos plaquetarios y del factor V (acelerina), son los activadores de la protrombina, que convierte protrombina en trombina.

El otro camino es el sistema extrínseco y difiere del intrínseco por la presencia de factores derivados del plasma, es decir de origen tisular, como lo son el factor VII (convertina) y la tromboplastina; estos factores extrínsecos interaccionan para producir el factor X, y a partir de este punto, los sistemas tanto intrínseco como extrínseco siguen la misma vía hacia la formación de fibrina.

La trombina formada por un camino u otro, actúa sobre el fibrinógeno convirtiéndolo a fibrina, que es la tercera fase de la coagulación.

Simultáneamente, con el proceso de coagulación, en la cuarta fase el factor de Hageman pone en movimiento los acontecimientos que resultan de la disolución del coágulo, por medio de la fibrinólisis. En esta secuencia, el factor de Hageman actúa en asociación con el mismo cofactor de Hageman, para convertir el plasminógeno inerte a la plasmina proteolíticamente activa, que actúa a su vez directamente sobre el coágulo de fibrina y lo rompe enzimáticamente, en la forma como se indica posteriormente descrita por Ratnoff (47).

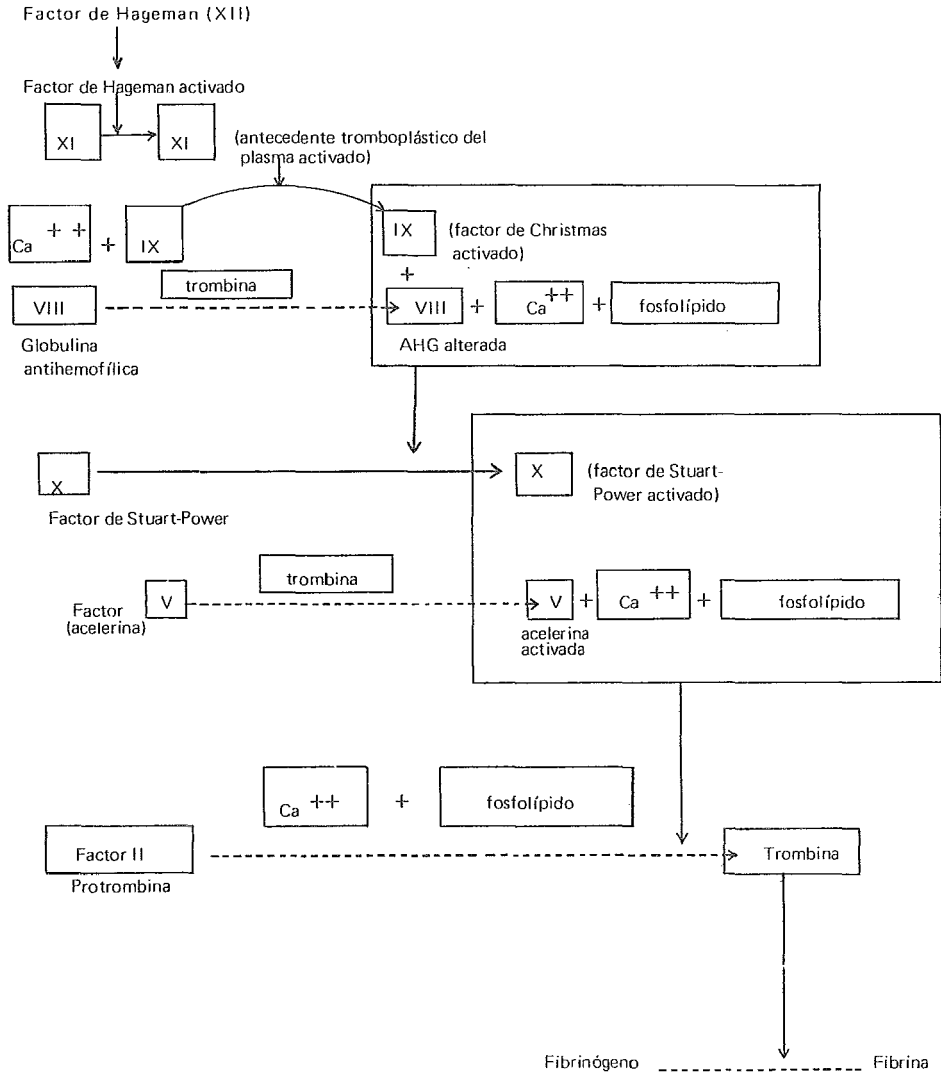


Es nuestro propósito valorar las alteraciones de la coagulación en un grupo de niños con síndrome nefrótico activo, por medio de las siguientes pruebas: tiempo de protrombina; tiempo parcial de tromboplastina; tiempo de trombina; fibrinógeno, inhibición de la fibrinolisis; plaquetas; consumo de protrombina; aglutinabilidad plaquetaria; retracción del coágulo; factores plaquetarios 3 y 4; factor II, factor V; factor VIII; factores VII, X y XIII; productos lúcticos de fibrina en suero y orina, y Fi test (productos de degradación de fibrina y fibrinógeno).

Otro de nuestros propósitos, es el de establecer valores normales en la determinación de productos lúcticos en orina, llevándose a cabo con la misma técnica que para su determinación en suero; tratar de encontrar alguna anomalía, ya sea en el proceso coagulatorio o en la cantidad de diastasas lúcticas en la orina, que nos expliquen la razón del mecanismo de depósito de fibrina en los glomérulos del riñón e incluso la posibilidad de utilizar dichas pruebas o algunas de ellas con fines diagnósticos.

Por lo numeroso de las pruebas de coagulación existentes hasta ahora, no hay una que nos permita determinar aisladamente con absoluta certeza la normalidad del proceso. Se intenta entonces en este trabajo, desarrollar el mayor número de pruebas a cada paciente, en relación con lo investigado con otros autores, para observar el valor de cada una y al mismo tiempo caracterizar al grupo de ellas que resulten más útiles para este padecimiento.

MECANISMO DE CASCADA descrito por Ratnoff (47).



## II.- MATERIAL Y METODOS.

El material de este trabajo se logró mediante el estudio de una serie de pruebas de coagulación, efectuadas en veinte pacientes internados en el servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, cuyas características clínicas y datos bioquímicos los clasificaron como portadores de un síndrome nefrótico activo (Tabla II).

Se han considerado como valores normales para las técnicas que más adelante se describen, aquellos que para esos procedimientos se han obtenido en el mismo laboratorio (36).

Para la obtención de valores normales en la determinación de productos lúcticos en orina se estudiaron 24 niños, 15 de sexo masculino y 9 de sexo femenino, cuya edad osciló entre los dos y los dieciseis años, a quienes se les practicó de manera previa un exámen general de orina para cerciorarse que se trataba de niños normales.

A todos los pacientes se les practicaron las siguientes pruebas:

Tiempo de protrombina, con la técnica de Quick (44).

Tiempo parcial de tromboplastina, con la técnica de Langdell, et al (34).

Tiempo de trombina, con la técnica de Jim (23).  
Fibrinógeno, con la técnica de Ruíz y Jiménez (52).  
Inhibición de la fibrinolisis, con la técnica de Pizzuto, et al (42).  
Plaquetas, con la técnica modificada de Brecker y Cronkite (2).  
Consumo de protrombina, con la técnica de Rosenthal (51).  
Aglutinabilidad de plaquetas, con la técnica de Reyna y Pizzuto (49).  
Retracción del coágulo, con la técnica de Didisheim y Bunting (8).  
Factor 3 plaquetario, con la técnica modificada de Harvey (17).  
Factor 4 plaquetario, con la técnica de Fuster, et al (12).  
Factor II, con la técnica de Carwright (5).  
Factor V, con la técnica de Cartwright (5).  
Factor VIII, con la técnica modificada de Hardisty y Macpherson (16).  
Factores VII y X, con la técnica de Carwright (5).  
Factor XIII, con la técnica de Loewy y Edsall (35).  
Productos lúcticos de fibrina, con la técnica de Merskey, et al (39).  
Fi Test (productos de degradación de fibrina y fibrinógeno), con la técnica de Breen y Tullis (3).

#### MATERIAL BIOLÓGICO PARA ESTAS DETERMINACIONES:

Técnica de la toma de muestras para investigación.- Todo el material de vidrio empleado fue siliconizado previamente, a menos que se especifique lo contrario. Los anticoagulantes usados fueron el citrato de sodio al 3.8% a un pH de 6.3 empleando 0.1 ml. por cada ml. de sangre y el oxalato doble de amonio y potasio en la misma proporción. El uso de los diferentes materiales se mencionó en cada uno de los métodos empleados en las pruebas de laboratorio.

En cada toma de sangre se tuvo especial cuidado en que, la muestra, no estuviera contaminada con tromboplastina tisular debido a una punción traumática, o a coagulación parcial de la muestra por una colección de sangre muy tardada, etc. Igualmente se evitó la producción de espuma, que también es causa de error en los resultados, es decir, todas las muestras se obtuvieron de una punción limpia y con un flujo de sangre a la jeringa rápido y casi libre.



### Preparación de muestras para testigos y de referencia:

Plasma Testigo.- mezcla de plasma de por lo menos 10 donadores profesionales, extraída por punción venosa, sin importar el Rh y grupo sanguíneo de la sangre.

Suero Testigo.- la sangre para la obtención de éste se colectó en tubos siliconizados, que se taparon inmediatamente con parafilm y se incubaron 2 o más horas en baño maría a 37° C. Tan pronto se hubo retraído el coágulo, se separó de las paredes del tubo con un aplicador de madera y se centrifugó a 1408 xg por 5 minutos. El suero obtenido se pasó a un tubo siliconizado por medio de una pipeta Pasteur y se conservó en hielo o en el congelador.

Plasma Rico en Plaquetas (P. R. P.).- centrifugar el tubo con sangre a 350 xg durante 10 minutos y con un pipeta Pasteur limpia pasar el plasma a un tubo siliconizado. Se prepara diariamente.

Plasma Pobre en Plaquetas (P.P.P.).- centrifugar el tubo con sangre a 350 xg por 10 minutos y con una pipeta Pasteur pasar el P.R.P. a un tubo siliconizado limpio; tapar el tubo con papel parafilm y centrifugar a 1408 xg durante 30 minutos a 4° C; colocar el plasma pobre en plaquetas en un tubo siliconizado limpio. Para los factores plaquetarios 3 y 4 se usa P.P.P. del día.

Plasma Adsorto.- en un tubo colocar oaxalato doble de amonio y potasio como anticoagulante y colocar la sangre en proporción 1:10; agitar suavemente por inversión, centrifugar el tubo a obtener P.R.P. y con una pipeta Pasteur separar el plasma a un tubo siliconizado limpio, agregar 100 mg de sulfato de bario por cada ml de plasma, agitar y colocar el tubo en baño maría a 37° C, agitar de vez en cuando, incubar 15 minutos o más si es necesario, centrifugar el tubo y separar el plasma a un tubo siliconizado limpio; para comprobar que el plasma está bien adsorto, efectuar con él un tiempo de protrombina con la técnica de Quick, no debe de coagular, y si es así hay que repetir la misma operación.

Plasma Envejecido.- El plasma rico en plaquetas de una mezcla de donadores normales, colocarlo en un tubo siliconizado, taparlo y ponerlo en baño maría a 37° C, el tiempo necesario para que al efectuarle un tiempo de

protrombina de Quick no coagule.

**Material de laboratorio.-** especificado en cada técnica.

**Limpieza del material.-** todo el material de vidrio, tanto siliconizado como no siliconizado, fue cuidadosamente seleccionado y lavado por separado. Para esto se usó "detergex" como jabón y fueron remojados, enjabonados y tallados con escobillón; luego fueron enjuagados con agua corriente y vueltos a tallar en agua jabonosa y finalmente se enjuagaron 3 veces en agua destilada. El material de vidrio no siliconizado se colocó en gradillas metálicas y se metió el horno a secar. El material por siliconizar se colocó después de enjuagarse, en una solución de silicón al 30% en agua durante 20 minutos; después se enjuagó nuevamente en agua destilada dejándolo secar a temperatura ambiente. Como el silicón es una substancia volátil e inflamable, se recomienda conservar siempre la solución tapada y en campana de buen tiro.

**Material químico.-** especificado en cada técnica.

## **FUNDAMENTO Y DESCRIPCION DE LAS TECNICAS:**

Como las técnicas para tiempo de protrombina; tiempo parcial de tromboplastina; tiempo de trombina; fibrinógeno; plaquetas; consumo de protrombina y retracción del coágulo son de conocimiento general, se indicará exclusivamente el fundamento.

**Tiempo de Protrombina.-** consiste en la formación de un coágulo o velo turbio de fibrina al adicionar tromboplastina cálcica de cerebro de conejo o bovino, a los plasmas, tanto problema como testigo. Con este procedimiento, en realidad no se evalúa sólo la cantidad de la protrombina, sino que se determinan además otros factores como el V (acelerina), el VII (convertina) y el X (Stuart-Power). Esta prueba se utiliza con frecuencia para seguir los tratamientos con cumarínicos; para nuestro estudio por referencias de tratamientos asociados.

**Tiempo parcial de Tromboplastina.-** es un tiempo de recalcificación en plasmas problema y testigo en presencia de tromboplastina plaquetaria, la cual substituye a las plaquetas, con lo que puede decirse que iguala la acción

de ellas. Es una prueba de tipo global, o sea, que mide casi todos los factores de coagulación, por lo que resulta adecuada para este estudio.

Tiempo de Trombina.- se basa en que la adición de trombina a un plasma desprovisto de plaquetas induce la transformación de fibrinógeno en fibrina. Mide la variación de fibrinógeno y la presencia o ausencia de inhibidores de la trombina agregada (antitrombinas, heparina), lo cual será muy útil en nuestro estudio.

Fibrinógeno.- la prueba se basa en la precipitación del fibrinógeno por acción del calor a  $58^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , centrifugación y medición del mismo, con un ocular de microscopio 10 x y una reglilla a escala. Su diagnóstico es de interés cuando existen otros defectos de la hemostasia.

Plaquetas.- el método consiste en agregar a la sangre del paciente citrada, oxalato de amonio al 1 % para destruir tanto glóbulos blancos como rojos y así poder efectuar el recuento de plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Tienen gran importancia en la hemostasis, ya que, son elementos enzimáticos productores de diversos factores de coagulación.

Consumo de Protrombina.- Se basa en la medición de la protrombina no consumida durante el proceso de coagulación de la sangre problema, a la que se separa el suero, se le adiciona fibrinógeno y se le determina un tiempo de protrombina con la técnica de Quick. Esta prueba nos ayudará a medir la función de las plaquetas y de los factores de la coagulación necesarios para producir la tromboplastina intrínseca.

Retracción del coágulo.- si dejamos la sangre coagulada en un tubo de vidrio sin tocarla a  $37^{\circ}\text{C}$ , veremos que el coágulo de fibrina va adquiriendo mayor consistencia, y que después se retrae, englobando en sus mallas a la mayoría de los elementos formes de la sangre: se trata de la retracción del coágulo, la cual llega a su máximo entre las 18 y 24 horas posteriores a la extravasación sanguínea. En nuestro estudio, la disminución considerable del fibrinógeno puede ser la causa de una retracción deficiente del coágulo; o bien en los casos de una disminución acentuada de protrombina, puede haber una alteración de esta capacidad de retracción.

## INHIBICION DE FIBRINOLISIS (42).

Material de laboratorio:

Tubos de 13 x 100 mm.

Pipetas de 5 ml.

Pipetas de 1 ml.

Pipetas de 0.2 ml terminales.

Aplicadores de madera.

Material químico:

Agua destilada

HCl 0.1 N.

Amortiguador de imidazol.

Trombina diluída.

Material biológico:

Plasma testigo adsorto.

Plasma problema adsorto.

Método:

En una serie de tubos de 13 x 100 mm colocar:

4.2 ml. de agua destilada,

0.15 ml. de HCl 0.1 N.

y agregar al tubo No. 1 : 0.3 ml de plasma testigo.

“ “ 2 : 0.3 ml de plasma problema.

“ “ 3 : 0.15 ml de plasma testigo + 0.15 ml de plasma de plasma problema.

“ “ 4 : 0.15 ml de plasma problema + 0.15 ml de plasma adsorto testigo.

“ “ 5 : 0.15 de de plasma testigo + 0.15 ml de plasma adsor to problema.

Seguir exactamente el mismo proceso que para la lisis de euglobulinas (centrifugar los cinco tubos después de haberlos tapado con papel parafilm a 3000 r.p.m. por 5 minutos, deshechar el sobrenadante y agregar 0.3 ml de amortiguador de imidazol. El precipitado se resuspende con un aplicador de madera previamente mojado en amortiguador de imidazol; agregar a los tubos 0.1 ml de trombina. Agitar los tubos suavemente, taparlos con papel parafilm

y colocarlos en baño maría a 37° C; observar la formación del coágulo cada 10 minutos y después cada 24 hs.

#### AGLUTINABILIDAD DE PLAQUETAS (49).

Material de laboratorio:

Tubos de 10 x 75 mm siliconizados.

Pipetas de 0.2 ml terminales.

Cronómetro.

Material químico:

Adrenalina (10 microgramos/ml).

Material biológico:

Plasma testigo

Plasma problema.

Método:

En un tubo de 10 x 75 mm siliconizado colocar:

0.5 ml de plasma rico en plaquetas.

0.2 ml de adrenalina.

En el momento de agregar la adrenalina se marca el tiempo con el cronómetro, se agita el tubo y se empieza a ver la aglutinación macroscópica de las plaquetas, agitando el tubo suavemente; en el momento en que empieza la aglutinación parar el cronómetro. Correr un testigo en las mismas condiciones. La prueba debe efectuarse no más de 30 minutos después de extraída la sangre.

Valor normal: de 18 a 31 segundos.

#### FACTOR 3 PLAQUETARIO (17).

Material del laboratorio:

Tubos de 10 x 75 mm.

Tubos de 12 x 75 mm siliconizados.

Pipetas de 0.1 ml terminales.

Pipetas de 1.0 ml terminales.

Cronómetro.

Material químico:

Caolín al 2 % en amortiguador de imidazol.

Caolín al 8 % en amortiguador de imidazol.

Solución salina.

Cloruro de calcio 0.025 molar.

Material biológico:

Plasma problema rico en plaquetas.

Plasma testigo pobre en plaquetas.

Método:

Al plasma rico en plaquetas del problema determinarle el número de ellas por  $\text{mm}^3$ , de igual manera que se hace en sangre total. De acuerdo en el resultado, ajustar a tener exactamente 100,000 plaquetas/ $\text{mm}^3$  efectuando las diluciones con solución salina; si el plasma no tiene más de 100,000 plaquetas se efectúan las diluciones necesarias a obtener 50, 25 ó 12,000. Ya teniendo la dilución deseada se coloca exactamente 1 ml en un tubo de 12 x 75 siliconizado; y en otro tubo igual se coloca 1 ml de solución salina, la cual nos servirá de blanco. Por otro lado se coloca una serie de tubos de 10 x 75 mm a los cuales se le pone:

0.3 ml de plasma pobre en plaquetas.

0.15 de caolín al 2 % .

Se colocan en baño maría a 37° C.

En el momento de agregar al tubo de 12 x 75 mm que contiene el ml de la dilución de plaquetas, 0.5 ml de caolín al 8% , se marca el tiempo en el cronómetro, se agita el tubo y se coloca en baño maría a 37° C durante 10 minutos exactamente. Transcurridos los 10 minutos, tomar 0.05 ml de la dilución de plaquetas y colocarlos en el tubo que contiene los 0.3 ml. de plasma normal pobre en plaquetas; en el momento de agregarlos marcar el cronómetro, agitar e incubar 30 segundos. Después agregar 0.4 ml de  $\text{CaCl}_2$  0.025 molar, marcar el tiempo en el cronómetro, agitar e incubar 30 segundos y sin parar el cronómetro empezar a ver la formación del coágulo; en el momento de su formación parar el cronómetro. Efectuar las mismas operaciones para el blanco, únicamente que al agregar el  $\text{CaCl}_2$  colocar 0.3 ml. Ejemplo:

Después de 10 minutos  
de incubación:

Tubo problema (1 ml con 100,000 plaquetas)	54''	56''
Blanco (1 ml. con solución salina)	67''	69''

Se restan los tiempos del problema a los de la solución salina, lo que nos da:  $68 - 55 = 13$ , por lo que:

$$\begin{array}{r} 68 \text{ — } 100 \\ 13 \text{ — } X \end{array}$$

De donde  $X = 20$

Valor normal: Para 100,000 plaquetas/mm <sup>3</sup> de 23 a 33	
50,000	15 a 25
25,000	9 a 20
12,000	3 a 16.

#### FACTOR 4 PLAQUETARIO (12).

Material de laboratorio:

Tubos de 10 x 75 mm.

Pipetas de 0.2 ml terminales

Cronómetro.

Baño maría a 60° C.

Material químico:

Heparina de 1.5 U/ml.

Trombina de 30 U/ml.

Material biológico:

Plasma normal pobre en plaquetas.

Plasma problema pobre en plaquetas.

Método:

Se coloca plasma del paciente pobre en plaquetas a calentar en un tubo tapado con el papel parafilm durante 10 minutos a 60° C.

En un tubo de 10 x 75 mm colocar:

0.3 ml de plasma normal pobre en plaquetas.  
0.1 ml del plasma del paciente calentado a 60°C.  
0.1 ml de heparina (1.5 U/ml).

En el momento de agregar la heparina marcar el tiempo en el cronómetro, agitar el tubo e incubarlo un minuto, después agregar: 0.1 ml de trombina (30U/ml).

En el momento de agregar la trombina marcar el tiempo en el cronómetro y empezar a ver la formación del coágulo, en el momento de su formación parar el cronómetro.

Correr el testigo en las mismas condiciones que el problema.

Valor normal: de 40 a 70 segundos.

FACTOR II (5).

Material de laboratorio:  
Tubos de vidrio de 10 x 75 mm.  
Pipetas de 0.2 ml. terminales.  
Cronómetro.

Material químico:  
Simplastín (agregar la cantidad de agua destilada necesaria indicada en el frasco, agitarlo y pasar el contenido a un tubo limpio).

Solución salina.

Material biológico:  
Plasma testigo adsorto.  
Suero testigo.  
Plasma testigo.  
Plasma problema.

Método:

Se diluyen los plasmas del testigo y del problema 1:5 con solución salina; por otro lado se hace una mezcla de suero testigo y plasma testigo



adsorto a partes iguales.

Se van a tener el 0% , y el 100% , lo cual se obtendrá de la siguiente forma:

0% En un tubo de 10 x 75 mm colocar:

- 0.2 ml de simplastín,
- 0.1 ml de la mezcla,
- 0.1 ml de solución salina.

En el momento de agregar la solución salina, marcar el tiempo en el cronómetro, agitar e incubar 10 segundos después de los cuales empezar a ver la formación del coágulo, en el momento de su formación parar el cronómetro y anotar el tiempo.

X% En un tubo de 10 x 75 mm colocar:

- 0.2 ml de simplastín,
- 0.1 ml de la mezcla,
- 0.1 ml del plasma problema diluído 1:5. Seguir igual que para el 0% .

100% En un tubo de 10 x 75 mm colocar:

- 0.2 ml de simplastín,
- 0.1 ml de la mezcla,
- 0.1 ml del plasma testigo diluído 1:5. Seguir igual que para el 0% .

Tenemos 3 ejemplos:

A.-	C% 52'' 54''	B.-	0% 52'' 54''	C.-	0% 52'' 54''
	X% 19'' 20''		X% 35'' 36''		X% 15'' 16''
	100% 18'' 20''		100% 18'' 20''		100% 18'' 20''

En el ejemplo A el X% es igual al 100% por lo que puede decirse que el problema tiene el 100% de factor II; en el ejemplo B el X% es más largo que el 100% , por lo que tiene menos de 100% y se diluye el plasma testigo diluído a la vez 1:5 a las diluciones necesarias a obtener unos tiempos iguales a los del 100% , es así que si el plasma testigo diluído 1:2 da un tiempo de

36'' 38 quiere decir que el problema tiene 50% de factor II. En el ejemplo C, por el contrario, el X% es más corto, esto quiere decir que tiene más de 100% y el plasma que hay que diluir es el problema y si este corrige, pongamos con la dilución 1:3, es que tiene 300%.

Valor normal: de 60 a 150% .

#### FACTOR V (5).

Material de laboratorio:

Tubos de 10 x 75 mm.

Pipetas de 0.2 ml terminales.

Cronómetro.

Material químico:

Amortiguador de imidazol a pH de 7.3

Material biológico:

Plasma envejecido.

Plasma testigo.

Plasma problema.

Método:

Se diluye el plasma testigo y el plasma enfermo 1:5 con amortiguador de imidazol, y al igual que en el factor II, vamos a tener un 0%, un X% y un 100%

Seguir exactamente las mismas instrucciones que para el factor II.

Valor normal: de 60 a 150%

#### FACTOR VIII (16).

Material de laboratorio:

Tubos de 10 x 75 mm.

Tubos siliconizados de 12 x 75 mm.

Pipetas de 0.2 ml terminales.

Cronómetro.

Material químico:

Platelín plus (agregar la cantidad de agua destilada necesaria indicada en el frasco, agitarlo y pasar el contenido a un tubo limpio).

Amortiguador de veronal a pH de 7.4.  
Cloruro de calcio 0.025 molar.

Material biológico:

Plasma deficiente en factor VIII.  
Plasma testigo.  
Plasma problema

Método:

Se diluyen el plasma testigo y el plasma problema 1:10 y 1:30 en amortiguador de veronal, y al igual que en el factor II, vamos a tener un 0%, un X% y un 100%.

0% En un tubo de 10 x 75 mm colocar:  
0.2 ml de platelín plus,  
0.1 ml de amortiguador de veronal,  
0.1 ml de plasma deficiente en factor VIII.

Al momento de agregar el plasma deficiente marcar el tiempo en el cronómetro, agitar el tubo e incubar 3 min. a 37° C, transcurridos los cuales se agrega 0.2 ml de cloruro de calcio 0.025 molar, en el momento de agregar el cloruro, marcar el tiempo en el cronómetro, agitar el tubo e incubar 30 seg. después de los cuales empezar a ver la formación del coágulo, en el momento de su formación parar el cronómetro y anotar el tiempo.

Seguir los mismos pasos para el X% y el 100% y seguir las mismas instrucciones que para el factor II.

Valor normal: de 60 a 150%.

## FACTORES VII y X (5).

Material de laboratorio:

Tubos de 10 x 75 mm.

Pipetas de 0.2 ml terminales.

Cronómetro.

Material químico:

Solución salina.

Material biológico:

Suero testigo diluído 1:10

Método:

Plasma testigo.

Plasma problema.

Método:

Se va a tener:

Plasma + Suero testigo (1:10)

Problema/Testigo

Plasma + Solución salina

Problema/Testigo

Se efectúa un tiempo de protrombina con la técnica de Quick, en un tubo de 10 x 75 mm:

0.2 ml de simplastín,

0.1 ml de plasma (problema o testigo)

0.1 ml de suero diluído 1:10.

En el momento de agregar el suero marcar el tiempo en el cronómetro, agitar e incubar 10 seg. después de los cuales empezar a ver la formación del coágulo, en el momento de su formación parar el cronómetro y anotar el tiempo. Repetir con solución salina.

Valor normal: los tiempos deben ser iguales tanto del testigo como del problema.

## FACTOR XIII (35).

Material de laboratorio:

Tubos nuevos de 12 x 75 mm.  
Aplicadores de madera.

Material químico:  
Cloruro de calcio 0.05 molar.  
Urea 5 molar.

Material biológico:  
Plasma problema.

Método:

En un tubo de 12 x 75 mm colocar:  
0.3 ml de plasma problema,  
0.1 ml de cloruro de calcio 0.05 M.

Tapar el tubo con papel parafilm, agitarlo suavemente y colocarlo en baño maría a 37° C durante 30 minutos.

Con un aplicador de madera exprimir el coágulo suavemente y colocarlo en baño maría colocar el coágulo nuevamente dentro del tubo y agregarle:

3.0 ml de urea 5 molar.  
Tapar el tubo y mantenerlo a temperatura ambiente 24 horas.  
Valor normal: debe permanecer el coágulo.

## PRODUCTOS LITICOS DE FIBRINA (39)

Para la determinación de productos líticos de fibrina en orina se siguió la misma técnica que en suero, preparando la muestra por el siguiente procedimiento: colección y medición de la orina de 24 horas; filtración de 20 ml desorina con papel filtro del No. 1, el producto de este volumen se dializó a temperatura de 4° C en una membrana de celulosa VIRTIS contra una solución de Dextran, de bajo peso molecular, en solución glucosada al 5% , hasta concentrar 10 veces su volumen siendo el tiempo suficiente para ello de 72 a 84 horas.

Material de laboratorio:

Material de laboratorio:

Tubo de 16 x 150 mm.

Tubos de 13 x 100 mm.

Pipetas Pasteur.

Agitador mecánico de tubos.

Material químico:

Anticoagulante A.C.D.

Amortiguador salino de fosfatos a pH de 6.4.

Amortiguador de citrato-fosfato a pH de 6.6.

Acido tánico 1:5,000 recién preparado.

Albúmina humana.

Azida de sodio.

Trombina 1,000 U.

Suero antifibrinógeno humano diluído 1:6,000.

Albúmina bovina al 2% en amortiguador citrato-fosfato.

Amortiguador de fosfatos a pH de 6.4, 0.15 molar

Citrato de sodio 0.1 molar.

Solución salina.

Mezcla coagulante para productos lúcticos de fibrina.

Material biológico:

Eritrocitos grupo "O".

Plasma testigo.

Suero testigo.

Plasma problema.

Orina problema.

Método:

#### A.- Preparación de los eritrocitos.

Poner en un tubo de 16 x 150, aforado a 10 ml, 1.5 ml de anticoagulante A.C.D. (del uso de bancos de sangre); adicionar 8.5 ml de sangre fresca grupo "O", obtenida por punción venosa, tapar e invertir para mezclar. Reposar de 24 a 48 horas en refrigerador. Desechar el plasma sobrenadante con una pipeta Pasteur y distribuir el paquete celular en tubos de 13 x 100, para ser lavados 6 veces con 20 veces su volúmen de amorti-

guador salino de fosfatos. Agitar los tubos con el agitador mecánico después en cada lavado para que los eritrocitos no se queden en el fondo de los mismos. Ya lavados se colocan en un vaso de precipitados de 600 ml y se les agrega un nuevo volumen de la misma solución amortiguadora hasta 300 ml. Por otro lado se prepara una solución de ácido tánico diluída 1:5,000 y se agregan de ésta 300 ml a los eritrocitos. La mezcla se deja una hora a temperatura ambiente, agitando a intervalos regulares con el objeto de que se aglutinen los eritrocitos y así esto no sucede hay que empezar de nuevo el proceso de tanización. Después de este tiempo se concentran los 600 ml por centrifugación en una serie de tubos de 13 x 100, decantar y no olvidarse de agitar después de cada centrifugación, y una vez que se tienen todos juntos, se lavan 6 veces con 20 veces su volumen con amortiguador de citrato fosfato hasta que el líquido sobrenadante esté completamente limpio. Ya lavados se diluyen a 320 ml con el mismo amortiguador. Se separan 20 ml de suspensión a otro vaso de precipitados. Por otro lado se diluye plasma testigo 1:250 en amortiguador de citrato-fosfato y se agrega un volumen igual a los 300 ml de eritrocitos. En un tubo limpio se coloca 0.1 ml de trombina de 1,000 U + 0.9 ml de suero testigo; este suero así tratado se diluye 1:250 en amortiguador citrato-fosfato y se le agrega un volumen igual a los 20 ml de eritrocitos. Ya una vez que se tienen unos eritrocitos con plasma y otros con suero, se mantienen a 37°C durante una hora, agitándolos de vez en cuando. Después de este tiempo se vuelven a concentrar los eritrocitos por separado en una serie de tubos de 13 x 100 y se lavan 6 veces con 20 veces su volumen de amortiguador citrato-fosfato. Ya lavados se diluyen nuevamente, los que tenían plasma en 300 ml y los que tenían suero en 20 ml del mismo amortiguador; en este paso los eritrocitos quedan recubiertos con proteínas del plasma y los otros con proteínas séricas. Se les agrega a los eritrocitos 1 ml de albúmina humana por cada 100 ml y azida de sodio al 0.1% , se agitan bien y se distribuyen en tubos para guardarlos en el refrigerador teniendo cuidado de marcar perfectamente los que están sensibilizados con plasma y los de suero. En estas condiciones pueden durar de 4 a 5 semanas. Antes de utilizarlos se lavan perfectamente con amortiguador de citrato-fosfato las veces necesarias hasta que el sobrenadante aparezca completamente limpio.

## B.- Determinación de los productos lúcticos de fibrina en suero y orina:

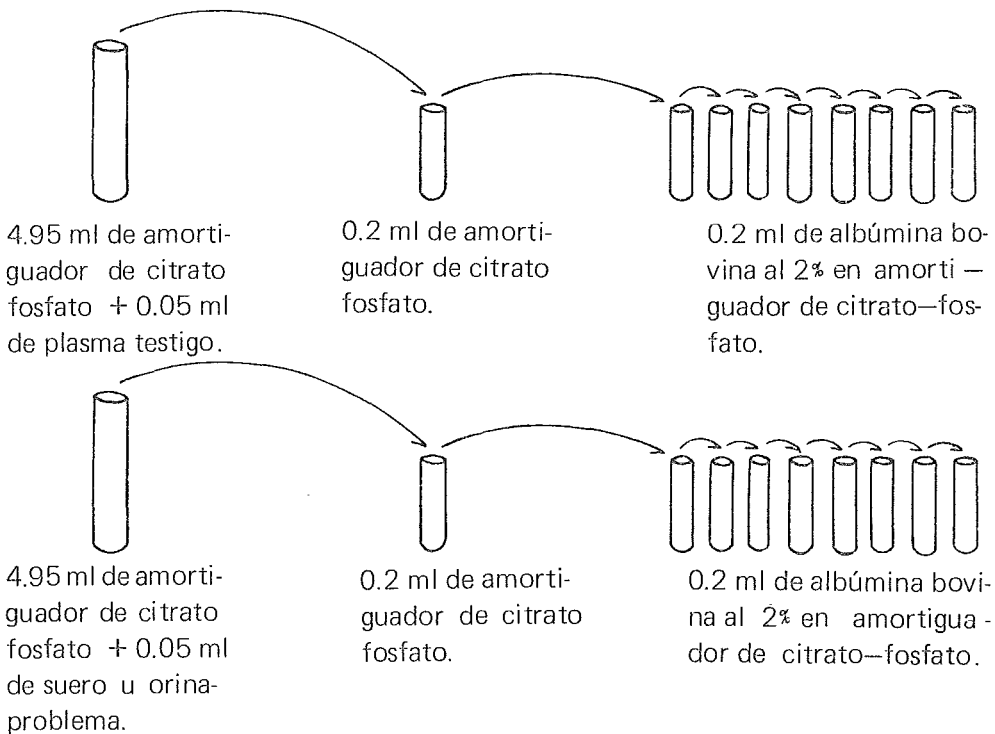
En un tubo de 12 x 75 mm colocar:

0.1 ml de trombina de 10 U,

0.45 ml de la mezcla coagulante,

0.45 ml del plasma problema, o de la orina problema.

Se tapa el tubo con papel parafilm, se agita suavemente y se coloca en baño maría a 37°C por lo menos 2 horas, después con agitador de madera se separa el coágulo y se tiene lista la muestra para procesarla. Se harán una serie de diluciones 1:100, 1:200, 1:400, etc. Las dos primeras serán con amortiguador de citrato-fosfato y las demás con amortiguador de citrato-fosfato con albúmina al 2%, por lo que vamos a tener:

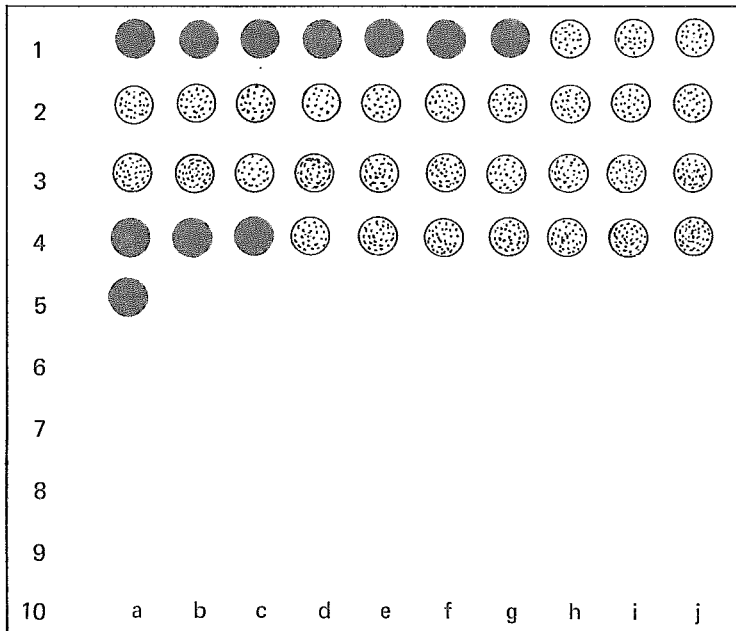


Después de que se tienen listas las diluciones, se colocan en las placas excavadas 0.1 ml de cada una de las diluciones y se les agrega 0.1 ml de suero



antifibrinógeno diluído 1:6,000; en otra de las excavaciones se coloca únicamente 0.1 ml de albúmina bovina al 2% con amortiguador de citrato-fosfato y 0.1 ml de suero antifibrinógeno. Ya lista la placa con su testigo de plasma, su testigo de suero y los problemas (plasma y orina), se coloca a 4° C durante 30 minutos, transcurrido este tiempo se saca la placa del refrigerador (4° C) y se agrega a cada excavación una gota de los eritrocitos tratados con plasma y a la que contenía únicamente la albúmina y el suero antifibrinógeno, se le agrega una gota de eritrocitos tratados con suero. Estos eritrocitos que se mantienen en el refrigerador, se lavan las veces que sea necesario, hasta que el líquido salga blanco.

Una vez que se agregaron los eritrocitos, se agitala placa y se deja a temperatura ambiente durante 15 minutos, pasado ese tiempo se lee comparando la aglutinación de los problemas con la del testigo, por lo que se va a observar:



- 1.- Testigo del plasma en el cual se observa aglutinación hasta la excavación h (dilución 1:12,800).
- 2.- Un problema con -8 microgramos/ml.

- 3.- Un problema con -8 microgramos/ml
- 4.- Un problema positivo ya que se observa la aglutinación hasta la excavación c (dilución 1:400).
- 5.- Testigo de suero.

Al plasma testigo que se utilizó se le determina el fibrinógeno, una vez obtenido el dato se hace la siguiente tabla:

Suponiendo que el fibrinógeno haya sido de 294.7 mg vamos a tener:

a	1:100	29.47
b	1:200	14.73
c	1:400	7.36
d	1:800	3.68
e	1:1600	1.84
f	1:3200	0.92
g	1:6400	0.46
h	1:12800	0.23
i	1:25600	0.11
j	1:51200	0.05

Se observa que en este caso la aglutinación del testigo de plasma es en la dilución 1:12800 o sea 0.23 mg y el problema ya sea de plasma o de orina positivo en la dilución de 1:400; entonces se multiplica la cantidad de fibrinógeno por la dilución. Por lo que tenemos:

$$0.23 \times 400 = 92 \text{ microgramos/ml de productos lfticos.}$$

O sea que siempre hay que multiplicar la cantidad de mg de fibrinógeno que corresponda a la aglutinación del testigo por la dilución de la aglutinación del problema y siempre hay que hacer una tabla según la cantidad de fibrinógeno de cada testigo.

Valor normal: menos de 8 microgramos/ml.

FI TEST (3).

Material de laboratorio:

Tubos de 12 x 75 mm.  
Aplicadores de madera.  
Pipetas de 0.2 ml terminales.  
Material químico:  
Solución salina.  
Trombina de 1000 U.  
Trombina de 5000 U.  
Reactivo de Fi test (usar directamente).

Material biológico:  
Suero problema.

Método:

La sangre se coloca en un tubo limpio sin anticoagulante y se tapa con papel parafilm , se coloca en baño maría a 37°C durante 2 horas; el tubo se centrifuga 5 minutos a 3000 r.p.m. y el suero se separa a un tubo limpio.

En un tubo se coloca una gota de trombina de 1000 U y 9 gotas de suero, se tapa el tubo, se agita y se coloca a 37°C durante 20 minutos, se centrifuga el tubo 10 minutos a 3000 r.p.m., el suero se diluye 1:2, 1:4 y 1:8 con solución salina.

Se coloca en un portaobjetos una gota de suero sin diluir, en otro una gota del suero diluído 1:2, etc, y se les agrega una gota del reactivo de Fi test; se agita suavemente con un aplicador de madera y se deja en reposo a temperatura ambiente 5 minutos. Se compara con un testigo positivo. En caso de que la aglutinación permanezca hasta la dilución 1:8, se continúan las diluciones hasta que ya no haya aglutinación y, además , se repetirá la misma operación con trombina de 500 Unidades.

Valor normal: no debe aparecer aglutinación.

TABLA I.  
CONSTANTES NORMALES.

Tiempo de protrombina	$\pm$ 2 seg.	*
Tiempo parcial de tromboplastina	$\pm$ 5 seg.	*
Tiempo de trombina	$\pm$ 3 seg.	*
Fibrinógeno	200–400 mg%	
Inhibición de fibrinolisis	> mezcla 24 horas.	
Plaquetas	200,00–400,00/mm <sup>3</sup>	
Consumo de protrombina	> 30 seg.	
Aglutinación de plaquetas	$\pm$ 10 seg.	*
Retracción del coágulo	40–94%	
Factor 3 plaquetario (con 100,000 plaquetas/m <sup>3</sup> .)	23–33%	
Factor 4 plaquetario	$\pm$ 5 seg.	*
Factor II	60–150%	
Factor V	60–150%	
Factor VIII	60–150%	
Factores VII y X	$\pm$ 2 seg.	*
Factor XIII	Debe permanecer el coágulo.	
Productos lúcticos de fibrina (suero)	–8 microgramos/ml.	
Productos lúcticos de fibrina (orina)	–8 microgramos/ml.	
Fi test	No debe aparecer aglutinación.	

\* Según testigo.

RESULTADOS

----- TABLA II -----	CASO 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Edad (años)	13	4	2	3	15	10	3	12	9	12	15	14	13	12	7	6	4	16	9	15	
Sexo	F	M	M	M	F	M	M	M	F	M	M	M	F	M	F	M	F	M	M	M	
Tiempo Evolución (meses)	0.66	0.73	1	1	4	5	5	6	8	12	14	14	14	18	36	36	38	48	60	132	
Edema	++	+++	+	+	-	+	+	++	++	++	++	+	+	+	+	+	++	+	++	+	
Hematuria	++	---	+	+	+	---	---	---	++	---	++	---	---	+	+	---	---	---	---	---	
Tratamiento*	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Cololesterol (mg %)	583	474	432	781	369	572	389	483	714	635	572	318	409	380	687	342	383	664	615	297	496
Proteínas Totales ( % )	4.39	4.10	4.80	4.60	5.0	5.9	6.1	5.0	6.20	4.5	5.9	5.0	5.5	5.5	4.9	5.9	5.9	5.9	5.1	5.2	4.5
Albumina ( % )	1.29	1.01	1.58	0.47	2.17	1.65	1.89	2.0	3.07	1.64	2.83	2.64	2.72	1.44	2.58	2.95	2.95	1.36	2.44	1.65	1.11
Globulina ( % )	3.10	3.09	3.22	4.13	2.83	4.25	4.21	3.0	3.13	2.86	3.7	2.36	2.78	4.06	2.32	2.95	4.54	2.66	3.55	3.39	
Relación A/G	0.41	0.32	0.49	0.11	0.77	0.33	0.44	0.66	0.97	0.58	0.92	0.88	0.98	0.35	1.11	1.0	0.29	0.91	0.46	0.32	
Proteinuria H/m <sup>2</sup> S. C.	221	236	653	247	139	164	190	277	199	276	112	223	217	95	135	75	207	140	176	129	
Tiempo de Protrombina (seg)	13-14/13-13	14-14/14-14	13-13/13-14	13-13/13-13	12-12/12-12	11-12/12-13	13-13/12-12	12-12/13-13	11-11/12-13	10-11/11-12	13-13/12-12	13-13/13-13	13-13/12-12	12-13/12-12	12-13/12-13	11-11/12-12	11-11/12-12	10-10/12-13	11-11/11-12	10-11/11-11	
Tiempo Parcial de Tromboplastina (seg)	52-52/43-44	48-48/38-38	44-44/46-48	75-77/43-44	24-26/28-29	33-35/27-28	38-40/33-34	42-43/40-40	31-33/33-33	24-26/28-30	31-30/33-33	38-38/32-34	NSPH	40-42/38-40	28-29/30-30	32-34/28-28	45-48/49-51	35-36/31-33	37-38/42-43	34-35/31-32	
Tiempo de Trombina (seg)	28-29/21-21	26-27/19-19	26-24/18-19	30-32/21-22	26-26/19-20	35-36/20-21	24-25/19-19	27-27/23-25	23-23/20-21	25-25/18-19	32-33/23-23	25-26/20-21	23-23/21-20	21-22/18-18	24-25/21-21	22-23/19-19	22-21/19-19	24-25/21-22	35-37/21-21	28-28/19-19	
Fibrinógeno (mg %)	535.9	635.8	680.8	883.3	452.1	688	770	496.7	496.7	542.3	525.1	496.7	589.7	778.1	393.0	512.4	599.1	642.7	596.1	648.9	
Inhibición de Fibrinolisis	Aumentada	Normal	Aumentada	Aumentada	Normal	Normal	Aumentada	Normal	Aumentada	Aumentada	Aumentada	NSPH	Aumentada	Aumentada	Normal	Aumentada	Normal	Normal	Aumentada	Normal	
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	325,000	528,000	432,000	649,000	237,000	387,000	531,000	200,000	623,000	423,000	265,000	322,000	247,000	471,000	371,000	394,000	504,000	161,000	474,000	213,000	
Consumo de Protrombina (seg)	69-71/66-64	41-42/55-56	59-57/37-38	49/34	28-29/38-40	49-50/60-60	48-49/60-60	51-52/51-52	35-36/60-60	>60/60/60	29-30/27-27	29-29/60-60	>60/60/60	43-43/43-45	27-28/45-46	34-34/42-43	>60/60/36-36	>60/60/35-35	53-50/60-60	28-28/57-58	
Agutinabilidad (seg)	32/18	16/16	23/20	17/17	18/23	19/18	17/20	18/18	16/17	80/0	58	20/21	20/21	17/21	29/20	12/17	13/14	7/22	19/17	16/19	
Retracción del coágulo ( % )	NSPH	53	30	80.5	74.4	64	80	29	77.7	80.0	58	20/21	20/21	55.5	75.6	61	80.1	49.0	22.2	69.0	
Factor 3 plaquetario ( % )	50.9	37.1	45.9	36.5	50.5	51	47	50.2	44.2	55	29.8	51.0	53	53	45.8	52	43.6	33.5	49.5	50.5	
Factor 4 plaquetario (seg)	>60/60/60	NSPH	57-56/44-44	NSPH	65-66/43-44	59-61/44-46	20-22/25-26	33-34/44-44	53-55/60-63	20-21/25-26	78-76/49-51	NSPH	>2/2/107-110	30-32/27-27	22-23/38-39	65-65/52-54	53-54/64-66	70-73/44-46	32-34/34-35	23-23/23-23	
Factor II ( % )	100	100	>200/300	>150/200	>150/200	100	150	100	100	125	100	125	100	>100/125	80	125	>125/150	>150/200	>125/150	100	
Factor V ( % )	>125/150	100	>150/200	>200/300	>150/200	>150/200	150	200	>150/200	>125/150	>150/200	>125/150	>150/200	>100/125	200	125	>100/125	>200/300	>200/300	>150/200	
Factor VIII ( % )	400	>125/150	>200/300	>100/125	125	125	100	NSPH	125	100	125	100	125	200	100	100	>100/125	200	125	200	
Factores VII y X (seg)	14/16	12/13	11/11	10/11	11/12	11/13	10/10	10/12	10/11	12/11	11/11	11/11	NSPH	11/13	12/12	10/11	12/12	10/11	12/11	12/13	
Factor XIII	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	
Productos líticos de fibrina En suero (microgramos/ml)	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	
Productos líticos de fibrina En orina (microgramos/ml)	NSPH	-8	NSPH	NSPH	100	NSPH	-8	NSPH	-8	200	200	NSPH	NSPH	NSPH	-8	-8	5,968	NSPH	NSPH	-8	
Fi Test.	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	
NSPH No se pudo hacer																					

GRUPO CONTROL

	CASO 2		CASO 12		CASO 14		CASO 19		
	27-IX-72 Activo	25-X-72 Inactivo	18-X-72 Activo	27-XI-72 Inactivo	22-IX-72 Activo	3-XI-72 Inactivo	6-IX-72 Activo	26-X-72 Inactivo	
Tiempo de Protrombina (seg)	14-14/14-14	10-10/11-11	13-13/13-13	13-13/13-12	12-13/12-12	12-12/12-11	11-11/12-12	13-13/13-13	
Tiempo Parcial de Tromboplastina (seg)	48-48/38-38	33-33/34-35	38-38/32-34	31-32/29-29	40-42/38-40	31-31/30-31	37-38/42-43	26-27/26-27	
Tiempo de Trombina (seg)	26-27/19-19	24-25/23-23	25-26/20-21	25-27/18-19	21-22/18-18	19-19/19-18	35-37/21-21	19-20/18-18	
Fibrinógeno (mg%)	635.8	294.0	496.7	648.9	778.1	348.7	596.1	389.0	
Inhibición de Fibrinólisis	Normal	Normal	NSPH	Aumentada	Aumentada	Normal	Aumentada	Aumentada	
Plaquetas /mm <sup>3</sup>	528,000	463,000	322,000	255,000	471,000	396,000	474,000	372,000	
Consumo de Protrombina (seg)	41-42/55-56	23-23/43-45	29-29/>60>60	34-35/>60>60	43-43/43-45	48-49/39-40	53-50/>60>60	>60>60/50-51	
Aglutinabilidad (seg)	16/16	26/21	20/21	18/12	17/21	17/19	19/17	23/20	
Retracción del Coágulo (%)	53.0	87.5	55.5	57.7	55.5	61.9	22.2	31.8	
Factor 3 plaquetario (%)	37.1	56.6	51	50	53	51.6	49.5	43.5	
Factor 4 plaquetario (seg)	NSPH	45-42/38-40	NSPH	93-95/68-70	30-32/>2'>2'	20-20/25-25	32-34/34-35	43-45/35-37	
Factor II (%)	100	100	125	100	>100<125	200	100	100	
Factor V (%)	100	>80<100	>125<150	>125<150	200	>100<125	200	150	
Factor VIII (%)	>125<150	80	100	125	200	100	>200<300	150	
Factores VII y X (seg)	12/13	10/10	11/11	9/10	11/13	10/11	12/13	13/13	
Factor XIII	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	
Productos líticos de fibrina en suero (microgramos /ml)	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	-8	
Productos líticos de fibrina en orina (microgramos /ml)	-8	-8	NSPH	NSPH	NSPH	496	NSPH	NSPH	
Fi Test	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	
NSPH	No se pudo hacer								

#### IV.- COMENTARIOS.

En la Tabla I, se describen las constantes consideradas como normales para que sirvan como punto de referencia.

Los resultados de la Tabla II, fueron obtenidos de las pruebas efectuadas a 20 pacientes con síndrome nefrótico activo. En dicha Tabla los casos han sido ordenados de acuerdo con la evolución (en meses) del padecimiento y se han puesto en primer término edad y sexo, después algunos datos clínicos como son, presencia de edema, hematuria y tratamiento aplicado. A continuación se registran datos analíticos como son: colesterol total en suero, proteínas totales, albúminas, globulinas, relación A/G y proteinuria. Estos resultados analíticos fueron suministrados con la historia clínica del paciente.

Los demás datos determinados en el laboratorio de coagulación del Hospital General, del Centro Médico Nacional, están colocados ordenadamente según se indican en la Tabla II y son los que pasamos a comentar.

Por lo que se refiere a la información clínica, el diagnóstico fue confirmado por los médicos del Hospital de Pediatría del C.M.N. y en ellos encontramos presencia de edema, a excepción de los casos 5 y 16. La hematuria

. En  
/ml.

os 7  
/100  
icen-  
ocio-  
ilbu-  
<tra-

dos,  
o de

for-  
irios

ntes  
n la

ren-  
, lo  
enes  
rtró  
imi-  
rtró  
una  
ron  
53)  
a la  
ajos

de plasminógeno eran los principales responsables del mecanismo fibrinolítico.

En nuestros casos la hiperfibrinogenemia desapareció al desaparecer la actividad del síndrome nefrótico; así lo comprobamos en 3 de los 4 pacientes inactivos que tomamos como grupo control.

2.- FACTOR 3 PLAQUETARIO. En la mayoría de los casos (16 de ellos) mostró un marcado aumento en comparación de los valores normales (45). Los casos 2 y 4 dieron cifras ligeramente elevadas y sólo en los casos 11 y 18 estuvieron normales. Este factor no se normalizó uno a dos meses después de que los pacientes entraron en inactividad, sugiriendo con ello, que la causa de aumento en este factor no es el mismo que acompaña o produce la actividad del síndrome nefrótico.

3.- TIEMPO DE TROMBINA. Catorce de veinte pacientes (70% ) mostraron un tiempo de trombina prolongado sugestivo de corresponder a la presencia de un anticoagulante circulante en base a la coexistencia de lisis de euglobulina negativa y productos líticos de fibrina en suero negativos. Por la presencia de fibrinógeno aumentado se podría pensar que un defecto de polimerización de la fibrina podría también explicar esta alteración. Por otra parte es posible que a esta supuesta acción del anticoagulante se debió la baja incidencia de episodios trombóticos de nuestros pacientes.

4.- FACTOR V. Sufrió una elevación evidente en el 65% de los casos activos con un promedio de 170% v se normalizó en los 4 casos control.

Kanfer (24) y Kendall, et al (28) encontraron elevación en el factor V en sus pacientes, pero esto no se correlacionó con el grado de proteinuria, proteinemia y lipemia. Nosotros comprobamos este hecho, no encontrando diferencias en la dosificación del factor en los 5 pacientes con mayor grado de proteinuria, al relacionarlos con los dos pacientes con menor grado de la misma.

5.- INHIBICION DE FIBRINOLISIS. Se encontró presente en el 55% de los casos estudiados y para lo cual no contamos con una explicación satisfactoria del síndrome nefrótico, ya que de los 4 casos del grupo control



en los cuales se encontraba presente, sólo en uno se normalizó al desaparecer la actividad del síndrome. Esta baja actividad fibrinolítica podría corresponder a lo observado por Scheinman y Stiehm (53) al encontrar disminuído el plasminógeno y así explicar la frecuencia y magnitud de la hiperfibrinogemia observada en estos pacientes.

6.- PLAQUETAS. Nueve casos mostraron sobre el límite máximo normal (45%), llegando hasta 649,000/m<sup>3</sup> (caso No. 4); el resto dió cifras normales y sólo el caso No. 18 dió cifras bajas.

Una trombocitosis secundaria al síndrome nefrótico fue también reportada en 32 de 54 pacientes por Kanfer (24) y en 28 de 35 pacientes por Kendall, et al (28).

Cuando el síndrome se consideró inactivo sólo uno de los 4 pacientes del grupo control (caso No. 2) mostró trombocitosis leve, que osciló de 528,00 a 463,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.

7.- TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA. Estuvo prolongado en 5 casos (No. 1, 2, 4, 6 y 10), 6 a 33 segundos más que el testigo, en tanto que en otros 3 (No. 7, 12, y 16), el aumento fue más moderado pues sólo sobrepasó 5 a 6 segundos. En los once restantes fueron normales y en uno (caso No. 13) no se efectuó esta determinación.

Estas alteraciones se observaron en relación con la actividad del síndrome, pues 8 a 19 pacientes con dicho padecimiento lo tuvieron aumentado. Cuando el síndrome nefrótico estuvo inactivo el tiempo parcial de tromboplastina se normalizó en el grupo control.

8.- PRODUCTOS LITICOS DE FIBRINA EN ORINA (39). Considerando que la coagulación intravascular puede existir también en forma local o regional y manifestarse con excreción de productos líticos de fibrina en orina, Stiehm y Trygstad (56), y nuestros hallazgos corroboraron que cierto tipo de nefropatías pueden cursar con este hecho. Los productos líticos de fibrina en orina desgraciadamente sólo se pudieron determinar en 10 casos, pero resulta muy importante señalar los datos encontrados en el caso No. 5

TABLA III.

No. Factor de coagulación	No. pruebas	Aumentadas ( % )	Disminuí- das ( % )
1 Fibrinógeno	20	95.0	0
2 Factor 3 plaquetario	20	90.0	0
3 Tiempo de trombina	20	70.0	0
4 Factor V	20	65.0	0
5 Inhibición de fibrinolisis	19	55.0	0
6 Plaquetas	20	45.0	5
7 Tiempo parcial de tromboplastina	19	42.1	0
8 Productos lúcticos de fibrina (orina)	10	40.0	0
9 Factor VIII (globulina antihemofílica)	19	31.5	0
10 Factor 4 plaquetario	16	25.0	62
11 Factor II	19	21.0	0
12 Aglutinabilidad de plaquetas	20	5.0	5
13 Consumo de protrombina	20	0.0	25
14 Retracción del coágulo	19	0.0	15
15 Tiempo de protrombina	20	0.0	0
16 Factores VII y X	18	0.0	0
17 Factor XIII	20	0.0	0
18 Productos lúcticos de fibrina (suero)	20	0.0	0
19 Fi test	20	0.0	0

de 100 microgramos/ml; en los casos 10 y 11 de 200 microgramos/ml, pero asombrosamente hallamos 3,968 microgramos/ml en el caso 17; o sea aumento en 4 casos de los 10 determinados y en uno de ellos dicho incremento fue extraordinario, determinación que se encontró en un paciente que poseía una esclerosis glomerular focal.

9.- FACTOR VIII. La globulina antihemofílica estuvo aumentada en la tercera partes de nuestros pacientes activos y se normalizó en los controles; en ninguno se halló con cifras bajas.

Este hallazgo corroborado por diversos autores (24, 28) puede sugerir la existencia de una mayor actividad coagulante de la sangre o bien un aumento en su producción, una disminución en su destrucción o ambos.

Se ha propuesto que los altos niveles séricos en los factores procoagulantes podrían estar en relación a un aumento en su síntesis hepática como respuesta a la severidad de la proteinuria. En nuestros pacientes no hubo relación directa entre el grado de proteinuria y la cuantificación de la globulina antihemofílica.

10.- FACTOR 4 PLAQUETARIO. Fue muy variable, en 5 casos (No. 8, 9, 14, 15, y 17) se encontró acortado con respecto al testigo mientras que en otros 7 estuvo aumentado (No. 3, 5, 6, 11, 13, 16 y 18) y en el resto de los casos fue normal. Llama la atención lo divergente de los resultados entre este factor y el factor 3 plaquetario, sugiriendo o bien una disminución o depleción de él o tan sólo una falta de activación; favorecida tal vez por la presencia de proteínas anormales presentes en estos casos.

11.- FACTOR II. Este factor aumentó en la quinta parte de los casos activos y permaneció sin cambios en el grupo de inactivos.

12.- AGLUTINABILIDAD DE LAS PLAQUETAS. De 20 pacientes en un sólo caso (No. 1) estuvo aumentada y en otro (18) disminuía con 14 y 15 segundos respectivamente en relación al testigo.

13.- CONSUMO DE PROTROMBINA. Se encontró anormal en cinco

casos (No. 5, 11, 12, 15 y 20). Comparando estos resultados con la cifra normal de plaquetas no encontramos una coincidencia aparente, lo cual apoya la existencia de una disfunción plaquetaria adquirida secundaria tal vez a su misma nefropatía y dependiente de las propias plaquetas, del medio en el cual circulan o de ambos.

14.- RETRACCION DEL COAGULO. Con el fin de poder establecer posible relación de número y actividad de plaquetas también de terminamos la retractibilidad del coágulo, encontrándose 3 casos (No. 3, 8 y 19) en los cuales ésta fue menor de lo normal. En el caso No. 3 a pesar de la baja retractibilidad, la cantidad de plaquetas estuvo moderadamente elevada; en el caso 8 observamos también escasa retractibilidad y las plaquetas en el límite inferior de la normalidad y en el caso No. 19 hubo elevación de plaquetas a pesar de la baja retractibilidad. Aparentemente la causa de esta disminuída retractibilidad del coágulo se debió en esos 3 casos (3, 8 y 19), a una disfunción plaquetaria, la cual ya fue señalada previamente.

15.- TIEMPO DE PROTROMBINA. Este no se alteró en ninguno de nuestros casos, lo cual puede sugerir que hay poca participación del sistema intrínseco o tisular en la génesis de los defectos de la coagulación del síndrome nefrótico.

16.- FACTORES VII y X. En estos factores no se encontró anormalidad en ninguno de los casos. Nuestros resultados coincidieron con las determinaciones de Kanfer (24), las cuales se hallan dentro de la normalidad.

17.- FACTOR XII. Se determinó en todos nuestros pacientes, encontrándose normal en todos.

18.- PRODUCTOS LITICOS DE FIBRINA EN SUERO. Empleando la técnica de Merskey, todos los casos nos dieron menos de 8 microgramos de productos líticos por ml.

Aunque en el trabajo clásico de Chirawong, et al (6) se mencionan productos líticos de fibrina elevados en una gran proporción de los pacientes con diversos tipos de glomerulonefritis, incluyendo la membranoproliferativa

y la proliferativa extracapilar, productoras ambas de síndrome nefrótico, otros autores (24, 28) los encuentran constantemente negativos, lo que coincide con nuestros resultados, ya que de 20 pacientes a los que se les determinaron los productos lúcticos ninguno dió positividad. Esto se apoya en la afirmación de Stiehm y Trygstad (56), que dice que para que existan productos lúcticos en sangre se requiere un proceso de coagulación intravascular generalizado, lo que por supuesto o no existió en el grupo de pacientes de nuestro estudio y la elevación de fibrinógeno, factor 3 plaquetario, factor II, factor V, factor VIII y plaquetas principalmente, fueron tan sólo por un aumento en su circulación, por desproporción entre su producción y su consumo, o bien por una disminución o inclusive inhibición de la fibrinólisis que junto con la presencia de antibrombóticos y de la supuesta disfunción plaquetaria no le permitió manifestarse.

19.- FI TEST. En ninguno de los casos se observó aglutinación en comparación con el testigo.

## V.- RESUMEN Y CONCLUSIONES.

Se estudió un grupo de 20 pacientes, cuya edad osciló entre los 2 y los 16 años, con síndrome nefrótico activo, a los cuales se les efectuó la determinación de las siguientes pruebas de coagulación; tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, fibrinógeno, inhibición de fibrinolisis, plaquetas, consumo de protrombina, aglutinabilidad de plaquetas, retracción del coágulo, factores plaquetarios 3 y 4, factor II, factor V, factor VIII, factores VII y X, factor XIII, productos lúcticos de fibrina en suero y orina y Fi test (productos de degradación de fibrina y fibrinógeno).

Se valoraron las alteraciones durante la etapa de actividad del síndrome y cuando éste estaba en remisión, lo que se observó en 4 pacientes que se tomaron como grupo control.

Nuestros hallazgos nos permiten hacer las siguientes consideraciones:

- 1.- El síndrome nefrótico activo en el niño cursa probablemente con un estado de hipercoagulabilidad, pero con características muy especiales.
- 2.- Los factores más alterados durante la actividad del síndrome fue-

ron: fibrinógeno, al cual lo encontramos aumentado en el 95% de los casos; el factor 3 plaquetario aumentado en el 90% de los casos; el tiempo de trombina estuvo alargado en el 70% de los casos. El factor V estuvo elevado en el 65% y la inhibición de fibrinolisis en el 55%.

En menor grado estuvieron alteradas las plaquetas, el tiempo parcial de tromboplastina, productos lúcticos de fibrina en orina, factor VIII, factor 4 plaquetario y factor II.

- 3.- Al remitir la actividad del síndrome nefrótico, disminuyen o normalizan la mayoría de las alteraciones de la coagulación.
- 4.- La presencia de productos lúcticos de fibrina en la orina, que indica la existencia de hipercoagulabilidad regional, ensombrece tal vez el pronóstico de la nefropatía y representa un buen índice para la administración de anticoagulantes y/o antitrombóticos.
- 5.- Es posible que el niño con síndrome nefrótico activo esté protegido de las complicaciones del síndrome de hipercoagulabilidad por la presencia de una serie de inhibidores que lo compensan, como la presencia de actividad antitrombínica en el 70% de los casos y la disminución de la capacidad trombótica de las plaquetas por la disfunción plaquetaria demostrada por consumos de protrombina disminuídos y aglutinabilidad plaquetaria retardada.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Arieff, A.I., Pinggera, W.F. Rapidly progresive glomerulonephritis treated with anticoagulants. Arch. Inter. Med. 129:77, 1972.
- 2.- Brecker, G. y Cronkite, E.P. Morphology and enumeration of human blood platelets. J. App. Physio. 3:365, 1950.
- 3.- Breen, F.A. Jr. y Tullis, J.L.: Ethanol gelation, a secreening test for intravascular coagulation gel ethanol. Ann. Intern. Med 69:1197, 1968.
- 4.- Cameron, J.S. Femoral arterial thrombosis in nephrotic syndrome. Arch. Dis. Child. 46:215, 1971.
- 5.- Carwright, E.G. Diagnostic Laboratory Haematology. Grune y Stratton, New York and London. 4a. Edición. pág. 377, 1968.
- 6.- Chirawong, P., Singh, R.N. y Kincaid-Smith, P. Degradation, products and the role of coagulation in "persistent" glomerulonephritis. Ann. Intern. Med. 74:853, 1971.
- 7.- Didisheim, P. Inhibition by Dipyrimamole of arterial thrombosis in rats. Thrombos. Diathes. Haemorrh. 20:257, 1968.
- 8.- Didisheim, P. Bunting, D. Abnormal platelet function in myelofibrosis. Amer.



J. Clin. Path. 45:566, 1966.

- 9.- Dossetor, J.B., Gutelius, J.R. y Kendall, A.G. The thromboembolic potential of the nephrotic syndrome. Third International Congress of Nephrology. Washington. Abstract. pág. 184, 1966.
- 10.- Emmons, R.P., Harrison, M.J.G., Honour, A.J. y Mitchell, J.R.A. Effect of Dipyridamole on human platelet behaviour. *Lancet* 2:603, 1965.
- 11.- Emmons, P.R., Harrison M.J.G., Honour, A.J. y Mitchell, J.R.A. Effect of a Pyrimidopyrimidine derivative on thrombus formation in the rabbit. *Nature*. 208:255, 1965.
- 12.- Fuster, V., Cash, J.D., Clarkson, A.R., Owen, C.H., Kasmier, F.J. y Bawie, E.J.W. Plasma platelet factor. An index of intravascular coagulation and platelet consumption. Fifth Conference on Blood Platelets. Oak Ridge Tennessee. June 1972.
- 13.- Goldbloom, R.B., Hillman, D.A. y Santulli, T.V. Arterial thrombosis following femoral venipuncture in edematous nephrotic children. *Pediatrics*. 40:450, 1967.
- 14.- Halpern, B., Milliez, P., Laguer, G., Fray A. y Morard, J.C. Protective action of heparin in experimental immune nephritis. *Nature*. 205:257, 1965.
- 15.- Hammond, D. y Lieberman, E. The hemolytic uremic syndrome renal cortical thrombotic microangiopathy. *Arch. Intern. Med*. 126:816, 1970.
- 16.- Hardisty, R.M. y Macpherson, J.C. A one stage Factor VIII antihemophilic globulin) assay and its use on venous and capillary plasma. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 7:215, 1962.
- 17.- Harvey, J. Weiss. Platelet aggregation, adhesion and adenosine diphosphate release in thrombopathia, Platelet factor 3 deficiency. *Amer. J. Med*. 43:570, 1967.
- 18.- Herdamm, R.C., Edson, R., Pickering, R.J., et al. Anticoagulants in renal disease in children. *Amer. J. Dis. Child*. 119:27, 1970.
- 19.- Horowitz, H.F., Cohen, B.C., Martínez, P., Papayouanou, M.F. Defective ADP-induced platelet factor 3 activation in uremia *Blood*. 30:331, 1967.
- 20.- Horowitz, H.F., Uremic toxin and platelets function. *Arch. Inter. Med*.

126:823, 1970.

- 21.- Humair, L. Kwaan, H. G., Potter, E.V. The role of fibrinogen in renal disease. II.- Effect of anticoagulants and urokinase on experimental lesions in mice. J. Lab. Clin. Med. 74:72, 1969.
- 22.- Humair, L., Potter, E.V., Kwaan, M.C. The role of fibrinogen in renal disease. I.- Production of experimental lesions in mice. J. Lab. Clin. Med. 74:60, 1969.
- 23.- Jim. R.T.S. A study of the plasma thrombin time. J. Lab. Clin. Med. 50:45, 1957.
- 24.- Kanfer, A. Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia. Thromb. Diath. Haemorrh. 24:562, 1970.
- 25.- Kanyrezi, B.R., et al Fibrinogen degradation products in serum and urine of patients with systemic lupus erythematosus. Relation to renal disease and pathogenetic mechanism. Arthritis. Rheum. 14:267, 1971.
- 26.- Kaplan, B.M., Newman J.S., et al. Bilateral renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. Ann. Intern. Med. 45:505, 1956.
- 27.- Katz, J., Lurie, A., Kaplan, B.S., et al. Coagulation data in hemolytic uremic syndrome. J. Pediatr. 78:426, 1971.
- 28.- Kendall, A.C., et al. Nephrotic syndrome. A hypercoagulable state. Arch. Intern. Med. 127:1021, 1971.
- 29.- Kincaid-Smith, P. Anticoagulants in renal disease. Amer. Heart. J. 77:840, 1969.
- 30.- Kincaid-Smith, P. Histological diagnosis of rejection of renal homografts in man. Lancet. 2:849, 1967.
- 31.- Kincaid-Smith, P., Saker, B.M., Fairley, R.F. Anticoagulants in "irreversible" acute renal failure. Lancet 2:1360, 1968.
- 32.- Kleinerman, J. Effects of heparin on experimental nephritis in rabbits. Lab. Invest. 3:495, 1954.
- 33.- Koffler, D. y Paronetto. F. Fibrinogen deposition in acute renal failure. Amer. J. Path. 49:383, 1966.

- 34.- Langdell, R.D., Wagner, R.H., Brinkluos, K.M. Effect of antihemophilic factor on one stage clotting tests: a presumptive test for hemophilia and a simple one stage antihemophilic factor assay procedure. *J. Lab. Clic. Med.* 41:637, 1953.
- 35.- Loewy, A.G. y Edsall, J.T. Fibrin stabilising factor assay (Factor XIII). Studies on the formation of urea soluble fibrin. *J. Biol. Chem.* 211:829, 1954.
- 36.- Manual de Técnicas de Laboratorio del Servicio de Hematología del Hospital General C.M.N. en el I.M.S.S. México, D.F. Julio, 1973.
- 37.- McCluskey, R.T., Vassalli, P., Gallo, A. y Baldwin, D. An immunofluorescent study of pathogenetic mechanisms in glomerular disease. *N. Engl. J. Med.* 274:695, 1966.
- 38.- McFarnlane, R.G. An enzyme cascade in blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 15:591, 1966.
- 39.- Merskey, C., Lalezari, P. y Johnson, A.J. a rapid, simple sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 131:871, 1969.
- 40.- Morris, J.F., Ginn, H. E., Thompson, D.D. Unilateral renal vein thrombosis associated with the nephrotic syndrome. *Amer. J. Med.* 34:867, 1963.
- 41.- Mukherjee, A.P., Toh, V.H., Chan, G.L., et al. Vascular complications in nephrotic syndrome: relationship to steroid therapy and accelerated thromboplastin generation. *Br. Med. J.* 4:273, 1970.
- 42.- Pizzuto, C.J., López, D., González, Li. J., et al. Inhibición de fibrinolisis y coagulación intravascular. *Rev. Invest. Clin.* 21:426, 1969.
- 43.- Pollak, V.E., Kark, R.M., et al. Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. *Amer. J. Med.* 21:496, 1956.
- 44.- Quick, A.J. *Haemorrhagic Diseases and Thrombosis*, 2a. Edición. Philadelphia, Lea y Febiger. pág. 391, 1966.
- 45.- Rabiner, S.F., Hroder, O. Platelet factor 3 in normal subjects and patients with renal failure, *J. Invest.* 47:901, 1968.
- 46.- Raby, C., et al. Study of coagulolytic function in acute renal insufficiency. *Presse. Med.* 78:2277, 1970.

- 47.- Ratnoff, O.D. The interrelationship of clotting and immunologic mechanisms. En: Immunobiology. Current knowledge of Basic Concepts in Immunology and their Clinical Applications. pág. 135, 1971.
- 48.- Ratnoff, O.D., Davie, E.W. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science. 145:1310, 1964.
- 49.- Reyna, F.M.P., Pizzuto, C.J. Efecto de la glucosa en la actividad coagulante de las plaquetas. Sangre 13:431, 1968.
- 50.- Rosenmann, E., Pollak, V.E., Pirani, C.L. Renal vein thrombosis in the adult: A clinical pathologic study based on renal biopsies. Medicine. 47:269, 1968.
- 51.- Rosenthal, R.L. Hemophilia and hemophilia-like diseases caused by deficiencies in plasma thromboplastin factors: Antihemophilia Globulin (AHG), plasma thromboplastin component (PTC) and plasma thromboplastin antecedent (PTA). Amer. J. Med. 17:57, 1954.
- 52.- Ruíz Reyes, G. y Jiménez Zorrilla, V. Técnica rápida de microprecipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno. Rev. Mex. Lab. Clin. 17:204, 1965.
- 53.- Scheinman, J.I. y Stichm, E.R. Fibrinolytic studies in the nephrotic syndrome. Pediat. Res. 5:206, 1971.
- 54.- Silfverskiöld, B. Heparin, and experimental nephritis. Scand Arch. Physiol. 83:175, 1940.
- 55.- Singh, M. Thromboembolic complications in childhood nephrosis associated with prednisolone and hydrochlorothiazide therapy. J. Indian, Med. Ass. 53:454, 1969.
- 56.- Stiehm, E.R. y Trygstad, C.W. Split products of fibrin in human renal disease. Amer. J. Med. 46:774, 1969.
- 57.- Sullivan, J., Harken, D.E. y Gorlin. Effect of Dipyridamole on the incidence of arterial emboli after cardiac valve replacement. Supplement to Circulation. 39 y 40:1, 1969.
- 58.- Takeda, Y. y Chen, A.Y. Fibrinogen metabolism and distribution in patients with nephrotic syndrome. J. Lab. Clin. Med. 70:678, 1967.
- 59.- Torres, Z.M., González Llaven, J., Díaz de León, P.M. Rodríguez, I.J. Pizzuto

Chávez, J. Heparina en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda con coagulación intravascular diseminada. Gac. Med. Mex. (en prensa).

- 60.- Trygstad, C.W., et al. Renal vein thrombosis and the nephrotic: a case report with protein selectivity studies. J. Pediat. 76:681, 1970.
- 61.- Vassalli, P. Y. McCluskey, R.T. The coagulation process and glomerular disease. Amer. J. Med. 39:179, 1965.
- 62.- Vassalli P. y McCluskey, R.T. The pathogenetic role of the coagulation process and glomerular disease. Am. J. Med. 39:179, 1965.
- 63.- Vassalli, P. y McCluskey, R.T. The pathogenetic role of the coagulation process in rabbit nephritis. Amer. J. Path. 45:653, 1964.
- 64.- Vassalli, P., Morris, R.H. y McCluskey, R.T. The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy. J. Exp. Med. 118:467, 1963
- 65.- Vassalli, P., Simon, G y Rouiller, C. Electron Microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation, Amer. J. Path. 43:578, 1963.
- 66.- Willoughby, M.L., et al. Coagulation studies in haemolytic uraemic syndrome. Arch. Dis Child. 47:766, 1972.