

Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina.

División de Estudios Superiores.

Curso de especialización en nefrología.

Instituto Nacional de Cardiología.

El uso de anticoagulantes en las enfermedades renales.

Trabajo presentado por el Dr. Carlos Lehna García.

México D.F.

1970-1971.

Va. Bo
H. Villarreal



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 reconocimiento a mis maestras:

Dr. Herman Villarreal B.

Dr. Heriberto Arcila.

El uso de anticoagulantes en enfermedades renales.

Introducción:

El fenómeno de coagulación intravascular es un hecho importante en algunos padecimientos que afectan al riñón, como por ejemplo en la púrpura trombótica trombocitopénica, algunas enfermedades de la colágena (poliarteritis, lupus eritematoso diseminado, escleroderma), síndrome urémico hemolítico, hipertensión arterial maligna, toxemia del embarazo y recientemente se ha llamado la atención a la importancia de la trombosis en los capilares glomerulares en diversos tipos de glomerulonefritis.

La evidencia de coagulación intravascular en padecimientos renales, se basa en la demostración patológica, de trombos de fibrina y plaquetas dentro de los capilares glomerulares, y en trabajos recientes se han demostrado productos de la fragmentación de fibrina en orina y en suero.

En vista de los resultados notables reportados en nefritis experimental con el uso de anticoagulantes tipo heparina y warfarina, es sorprendente el hecho de que este tipo de medicación se haya usado muy poco en el tratamiento de la glomerulonefritis en el hombre.

Estos estudios experimentales mostraron que los anticoagulantes produjeron una considerable modificación en la lesión de la nefritis, reduciendo la severidad así como el número de lesiones glomerulares agudas y crónicas, la heparina también demostró reducir la proteinuria, la hematuria y redujo el índice de mortalidad en la nefritis de Masugi de un 50% a un 10%. Por otro lado también se ha demostrado que lesiones proliferativas similares a aquellas observadas en las nefritis, pueden ser reproducidas, induciendo la producción de fibrina por varios métodos, esto sur-

giere la posibilidad de que muchos de los cambios de la glomerulonefritis proliferativa representen una reacción a la fibrina y sus productos de fragmentación dentro de los capilares glomerulares.

Por otro lado es bien sabido, que el primer evento en la trombosis intrarterial es la agregación de plaquetas. Por lo tanto la combinación de un agente antitrombótico con una droga anticoagulante parece ser el método más lógico de tratamiento, en este tipo de padecimientos, que el uso de una droga anticoagulante sola. En este estudio se trataron a los enfermos con heparina y posteriormente con warfarina y dipyridamole, en padecimientos renales en los cuales se sospecha que la trombosis intravascular en intra-glomerular contribuía al progreso de la enfermedad.

Material y métodos:

Se estudiaron 3 pacientes con glomerulonefritis membrano-proliferativa endocapilar, 3 pacientes con glomerulonefritis membrano-proliferativa endo y extracapilar, y un paciente con hipertensión arterial maligna.

2 pacientes cursaban con síndrome nefrótico y 5 eran urémicos. A todos los pacientes se les administró heparina durante el primer mes de tratamiento a razón de 24000 u. en 24 Hrs. en infusión continua intravenosa manteniéndolos con un tiempo útil de coagulación entre 25 y 30 minutos, a partir del segundo mes se administró warfarina a razón de 5 a 7.5 mg. diarios y dipyridamole 200 a 400 mg. diarios según el paciente, con tiempos de protrombina de 30 a 35 segundos, con valores testigo de 12 y 13 segundos.

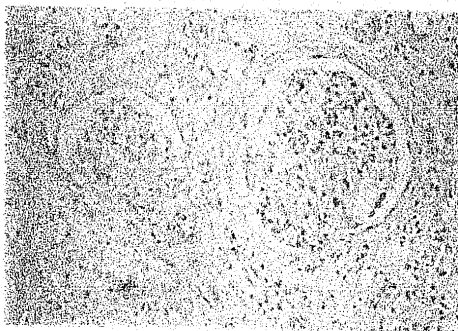
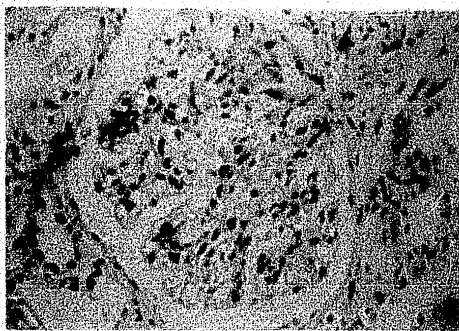
Paciente # 1.

I.H.F. Masculino de 46 años de edad, la necropsia renal mostró glo-

nefropatía membranosa proliferativa endocapilar. Los valores séricos de urea y creatinina antes de iniciar el tratamiento eran de 120 y 3.4 mg% respectivamente, la depuración de creatinina fue de 32.42 ml/min. T.A.130/100. Posteriormente al tratamiento en la forma ya indicada las condiciones del enfermo son las siguientes: Estado clínico satisfactorio, T.A.130/90, urea 50mg%, creat. 1.2. mg%, depuración de creatinina 53ml/m.

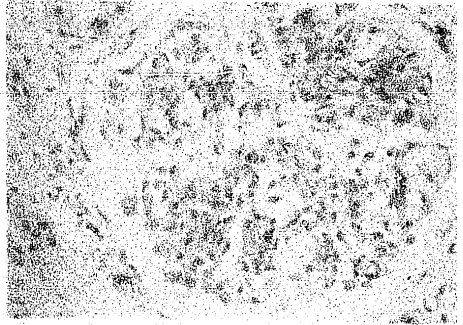
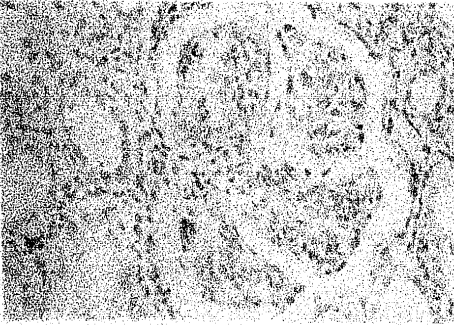
El espectro histológico no sufrió modificación importante.

Persiste proteinuria.



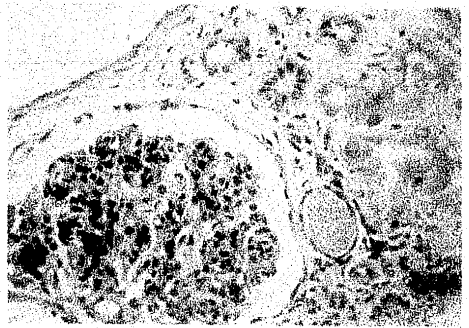
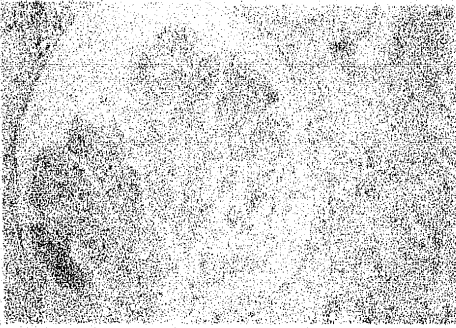
Paciente A 2.

A.R.R. Femenino de 14 años de edad, la biopsia renal mostró glomerulonefritis membranosa proliferativa endocapilar. Las condiciones de la paciente antes de iniciar el tratamiento eran: T.A.130/100, urea y creat séricas de 53 y 2.25 mg% respectivamente, depuración de creatinina 28ml/min. Posterior al tratamiento las condiciones de la enferma son las siguientes: Urea 27 mg%, creatinina 1.1mg%, depuración de creatinina de 70 ml/min, estado clínico satisfactorio, T.A.130/90 (controlada con antihipertensivos) El espectro histológico no sufrió modificación importante. Persiste proteinuria.



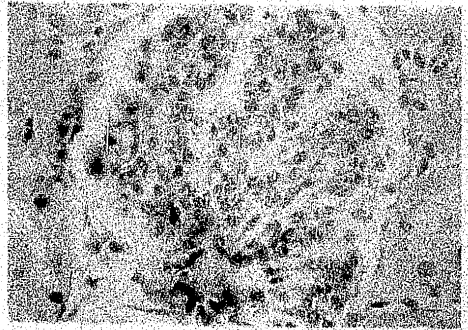
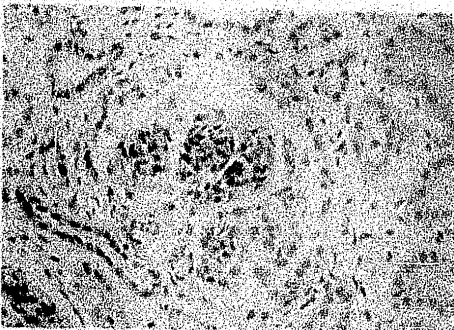
Paciente # 3.

A.M.M. Masculino de 13 años de edad, la biopsia renal mostró glomerulonefritis membrana proliferativa endocapilar. Las condiciones enfermo antes de iniciar el tratamiento eran las siguientes: Normotenso, urea y creatinina sérica 50 y 4.4 mg% respectivamente, síndrome nefrótico, depuración de creatinina 32 ml/min. Se dió tratamiento con heparina por 4 semanas, al cabo de las cuales las cifras de urea y creatinina eran de 36 y 2 mg% respectivamente, se suspendió la terapia con heparina y nuevamente hubo alza de las cifras elementos azoados a pesar de estar con warfarina y dipyridamola. enfermo se encuentra actualmente en las siguientes condiciones: U 192 mg%, creatinina 8.6 mg%, depuración de creatinina 8 ml/min, normotenso, no hay edemas, buena diuresis, anemia importante, no sido necesario tratamiento con medios dielíticos para su control. El espectro histológico empeoró, tiempo de evolución desde el inicio de su nefropatía 3 años.



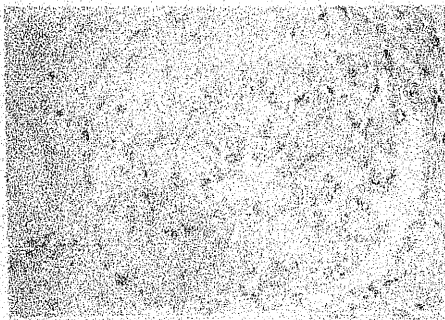
Paciente / A.

J.C.C. masculino 11 años de edad, la biopsia renal mostro glomerulonefritis membranoproliferativa endo y extracapilar. Las condiciones del paciente antes de iniciar el tratamiento eran las siguientes: T.A.140/100, valores séricos de urea y creatinina eran de 61.6 y 2.3 mg% respectivamente, depuración de creatinina 24 ml/min. Posterior al tratamiento las condiciones del enfermo son las siguientes: Normotenso, urea 21 mg%, creatinina 1.6mg%, depuración de creatinina entre 60 y 70 ml/min. No hay proteinuria ni hematuria. El espectro histológico mostro desaparición del componente extracapilar, disminución del componente endocapilar, aspecto lobular menos notorio.



Paciente # 5.

F.A. Femenino de 7 años de edad. La biopsia renal mostró glomerulonefritis membranosa proliferativa endo y extracapilar. Las condiciones de la enferma antes de iniciar el tratamiento eran las siguientes: Oliguria severa, valores séricos de urea y creatinina de 58 y 1.4 mg% respectivamente, depuración de creatinina de 16.8 ml/min., normotensa. Posterior al tratamiento la enferma presentó mejoría clínica evidente, diuresis de 1200-1500 ml/24 hrs., depuración de creatinina de 98ml/min. No fué posible practicar biopsia subsecuente.

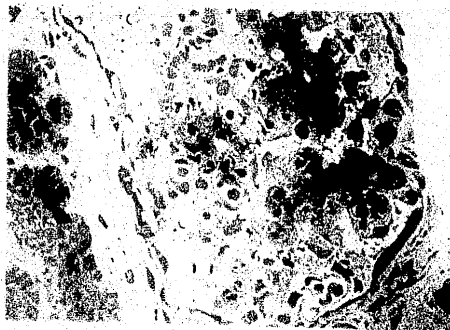
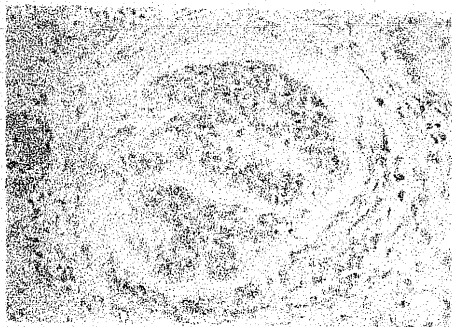


Paciente # 6.

S.F.C. Femenino de 11 años de edad, la biopsia renal mostró glomerulonefritis membranosa proliferativa endo y extracapilar. Las condiciones de la paciente antes de iniciar el tratamiento eran las siguientes: Valores séricos de urea y creatinina 220 y 4.1 mg% respectivamente, síndrome nefrótico, depuración de creatinina de 31.04 ml/min., proteinuria y hematuria. Posteriormente al tratamiento la enferma presentaba valores séricos de urea y creatinina de 29 y 1.0 mg% respectivamente, depuración de creatinina de 77.58 ml/min., persiste proteinuria discreta.

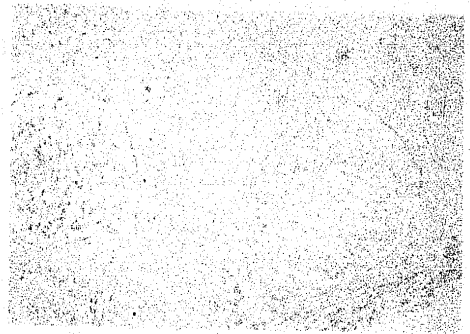
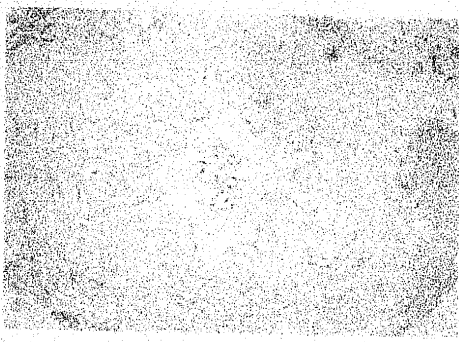
El espectro histológico mostró desaparición del componente extraca-

pilar y mejoría de las lesiones.



Paciente 37.

U.S. Masculino de 45 años de edad, la biopsia renal mostró datos compatibles con hipertensión arterial maligna (cambios francos de degeneración hialina en arteriales, francas lesiones isquémicas glomerulares, nefropatía intersticial con focos de infiltración monocelular, fibrosis intersticial). La T.A. arterial elevada se controló con medicamentos antihipertensivos, y al mismo tiempo se inició terapia anticoagulante, los valores séricos de urea y creatinina antes de iniciar el tratamiento eran de 300 y 14 mg% respectivamente y era necesario practicar diálisis peritoneal periódicamente para el control de su sintomatología, la diuresis era de 300 ml/24 hrs., la depuración de creatinina era de 3.1ml/min. Posterior al tratamiento los valores de urea y creatinina se mantuvieron alrededor de 100 y 9 mg% respectivamente, no fue necesario practicar más diálisis peritoneales, la diuresis aumentó hasta 3000 ml en 24 hrs la depuración de creatinina subió a 6.7 ml/min., la T.A. se controló más fácilmente. El espectro histológico no se modificó, el enfermo sobrevivió 19 meses en estas condiciones con impresión subjetiva de mejoría.



Discusión:

La evolución clínica de 2 de los pacientes con glomerulonefritis intracapilar fue satisfactoria, no hubo relación con el espectro histológico ya que este no varió, el tercer paciente empeoró clínicamente, químicamente e histológicamente. 2 de los pacientes con glomerulonefritis extracapilar tuvieron mejoría clínica e histológica, el otro paciente tuvo una muy buena evolución clínica, no se pudo practicar biopsia subsiguiente.

El paciente con hipertensión arterial maligna sobrevivió 18 meses, la insuficiencia renal no progresó, hubo mejoría clínica, el espectro histológico se mantuvo constante. Actualmente 4 pacientes se encuentran bien con tratamiento a base de dipiridamole y warfarina, 1 abandonó el tratamiento, 1 fué dado de alta, 1 falleció.

Los casos que hemos reportado nos han dado la esperanza de que es posible prevenir y en algunos casos hacer reversibles las lesiones

oclusivas de los capilares glomerulares y vasos sanguíneos renales, responsables en muchos casos de insuficiencia renal. Hasta ahora - para vez era posible mejorar la función renal de cualquier tipo de enfermedad que producía daño difuso glomerular y vascular y que antes se catalogaban como inevitablemente progresivas. La heparina - tiene varias acciones favorece la fibrinólisis, neutraliza el complemento hemolítico, modifica fenómenos de tipo alérgico. En animales ha mostrado reducir tanto la severidad de las lesiones como la proteinuria, lo que sugiere que la heparina además de su efecto anticoagulante debe modificar de alguna manera el daño inmunológico - básico, cosa que aparentemente no hacen los derivados coumadínicos. Estas y otras probables acciones pudieron haber desempeñado un papel importante en nuestros enfermos.

No podemos concluir definitivamente sobre la utilidad de los anticoagulantes en este tipo de nefropatías. Nuestra impresión es de que este tratamiento es de utilidad, especialmente en aquellos casos de glomerulonefritis con proliferación extracapilar. La glomerulonefritis permanece aun como una de las mayores causas de insuficiencia renal y es la causa de que muchos enfermos necesiten de diálisis periódica y trasplante renal, no existe ningún tratamiento efectivo para curar la glomerulonefritis, por lo tanto creemos que los resultados antes expuestos justifican un cuidadoso análisis de los anticoagulantes en esta nefropatía y en otras nefropatías con lesiones trombóticas de pequeñas arterias y arteriolas renales que producen insuficiencia renal.

Bibliografia:

- Didisheim, W. (1968), "Inhibition by Dipyridamole of Arterial Thrombosis in Rats", *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, 20:25.
- Emmons, R. B., Harrison, W. J. G., Honour, A. J., and Mitchell, J. B. A. (1966), "Effect of a Pyrimidopyrimidine Derivative on Thrombus Formation in the Rabbit", *Nature (Lond.)*, 208:255.
- Emmons, R. B., Harrison, W. J. G., Honour, A. J., and Mitchell, J. B. A. (1968), "Effect of Dipyridamole on Human Platelet Behavior", *Lancet*, 2:683.
- Halpern, S., Milliez, P., Lagrue, G., Frey, A., and Morard, J. C. (1965), "Protective Action of Heparin in Experimental Immune Nephritis", *Nature (Lond.)*, 205:257.
- Kincaid-Smith, P., McMichael, J., and Murphy, E. A. (1959), "The Clinical Course and Pathology of Hypertension with Papilloedema", *Quart. J. Med.*, 27:117.
- Kincaid-Smith, P., Saker, B. M., and Fairley, K. F. (1968), "Anticoagulants in 'Irreversible' Acute Renal Failure", *Lancet*, 2:1360.
- Kleinerman, J. (1964), "Effects of Heparin on Experimental Nephritis in Rabbits", *Lab. Invest.*, 3:495.
- Koffler, D., and Paronetto, F. (1966), "Fibrinogen Deposition in Acute Renal Failure", *Amer. J. Path.*, 49:383.
- Kürzer, W., and Aalam, F. (1964), "Treatment of the Acute Haemolytic Uraemic Syndrome with Heparin", *Lancet*, 1:1106.
- Mustard, J. F., Jorgensen, L., Hovig, T., Glynn, M. F., and Rowell, H. C. (1966), "Role of Platelets in Thrombosis", *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. 21:131.
- Stiehm, E. R., and Trygstad, C. W. (1969), "Split Products of Fibrin in Human Renal Disease", *Amer. J. Med.*, 46:174.

Vassalli, P., and McCluskey, R. T. (1964), "The Pathogenetic Role of the Coagulation Process in Rabbit Masugi Nephritis", Amer. J. Path., 48:653.

Vassalli, P., and McCluskey, R. T., (1965), "The Coagulation Process and Glomerular Disease", Amer. J. Med., 39:179.

Vassalli, P., Morris, R. H., and McCluskey, R. T. (1963), "The Pathogenic Role of Fibrin Deposition in the Glomerular Lesions of Toxaemia of Pregnancy", J. exp. Med., 118:467.

Vassalli, P., Simons, E., and Rouiller, G. (1963), "Electron Microscopic Study of Glomerular Lesions Resulting from Intravascular Fibrin Formation", Amer. J. Path., 43:579.