

La nefropatía del lupus eritematoso diseminado (L. E. D.)

A. Rivero y E. Ortiz de Landázuri

RESUMEN

Recogemos de nuestra casuística cuatro observaciones que representan los distintos cuadros clínico-morfológicos que puede presentar la nefropatía del L.E.D.: nefritis lúpica subaguda activa, glomerulitis lúpica y glomerulonefritis lúpica membranosa, para llamar la atención de las dificultades que su diagnóstico plantea, y hacer hincapié en la necesidad de valorar conjuntamente los signos morfológicos, clínicos y biológicos. Se insiste en el pronóstico tan diverso que siguen estas formas anatomoclínicas y en la reversibilidad de muchos de los signos considerados como específicos, sobre todo después de la terapéutica con esteroides y agentes inmuno-depresores.

INTRODUCCIÓN

Los distintos síntomas clínicos y datos de laboratorio con los que habitualmente se manifiesta la nefropatía del lupus eritematoso diseminado, junto al pleomorfismo de sus cambios histopatológicos, pueden plantear a clínicos y patólogos complejos problemas de interpretación e incluso diagnósticos erróneos.

La incidencia de lesión renal en el L.E.D. varía en las estadísticas más numerosas entre el 55 y el 80 %^{10, 27, 33}, aproximadamente el 50 % padecen lesión renal severa y de estos un 25 % fallecen de insuficiencia renal⁵, el otro 50 % cursan con sintomatología clínica inespecífica que en

la práctica oscila entre una proteinuria y/o hematuria leve y una situación de grave insuficiencia renal de evolución aguda, sub-aguda o crónica^{2, 34}.

Morfológicamente los cambios, en su mayor parte inespecíficos, descritos por Klemperer, Pollack y Baehr¹³ en estudios necrópsicos han sido posteriormente confirmados por Muechrcke¹⁷, Pirani y Manaligol²¹ entre otros, al examinar, con microscopio óptico, las muestras de biopsias renales de estas nefropatías. Por otra parte, la casi total generalización de la biopsia renal al estudio de estos enfermos²³, ha permitido tener una experiencia más amplia y conocer las lesiones renales iniciales, incluso en ausencia de

signos clínicos y de laboratorio, al mismo tiempo que hace posible establecer correlaciones clínico-patológicas y valorar más justamente el efecto terapéutico de los esteroides y de ciertas drogas inmunodepresoras^{9, 11, 24, 25, 30}.

En contraste con su aspecto morfológico la patogenia de esta lesión renal es poco conocida. Sin embargo, en la actualidad, la teoría inmuno-patológica es la que cuenta con más adeptos, sobre todo desde que se han podido demostrar depósitos de gamma-globulina y complemento en las lesiones glomerulares, junto con un descenso del nivel del complemento sérico^{18, 28}. En este sentido Dixon⁴ ha conseguido reproducir experimentalmente una nefritis similar empleando complejos antígeno-anticuerpos que se depositan en los glomerulos.

Con la finalidad de contribuir, si bien modestamente, al mejor conocimiento de las distintas posibilidades clínico-morfológicas que puede presentar el riñón en el curso del L.E.D. presentamos aquellas observaciones que nos han parecido más representativas de cada una de las formas anatómico-clínicas, en las que tuvimos la oportunidad de controlar desde el punto de vista clínico y patológico mediante biopsia renal.

CASUÍSTICA

Obs. N.º 1. Mujer C.S.V. de 22 años, que ingresa el 17-IX-66 y refiere que a primeros de julio comenzó con molestias faríngeas, febrícula, anorexia y malestar. Seguidamente y durante 8-10 días, presentó dolorimiento y ligera hinchazón en las articulaciones de tobillos, rodillas y menos intensas en manos, con cierto carácter migratorio. Su estado general se fue agravando y hacia el 15 de agosto apareció: fiebre de hasta 38'5°, edemas palpebrales, oliguria, orinas oscuras y progresivamente palpitaciones, disnea, ortopnea y crisis de taquicardia.

Unos 6-8 días antes de su ingreso, la oliguria se ha hecho muy intensa, de 200 a 300 ml/día, han aparecido vómitos, diarreas, picores y al mismo tiempo se han intensificado los signos de insuficiencia cardíaca, hasta el extremo de

presentar en 3 ocasiones crisis de asma cardíaca nocturno.

En la exploración nos llama la atención su situación ortopneica y aspecto de gravedad extrema, con intensa palidez de piel y mucosas, edemas no muy intensos pero generalizados por todo el cuerpo, más marcados en las partes declives. La percusión del área cardíaca demuestra un agrandamiento evidente del contorno izquierdo y la auscultación detecta un soplo sistólico en todos los focos y abundantes estertores sub-crepitantes en bases pulmonares, T.A. = 18/11'5. El abdomen está distendido, meteorizado y con ligera ascitis en flancos. Edema pretibial y sacro que deja fovea.

Los antecedentes familiares no tienen interés y entre los personales lo único destacable es el haber sufrido amigdalitis de repetición. El examen de fondo de ojo objetiva la presencia de abundantes focos hemorrágicos, dilatación venosa y edema en ambos lados. H: 2.410.000; Hb: 47%; Vg: 0'98; L: 6.700; V de S: 120/132; F: (c = 1; seg: 53; 1: 44; m: 2). Urea de 2'09 a 2'50 gr. ‰; Proteína C reactiva (+ +); Antiestreptolisinas 1/50 Uds; Proteínas totales: 6'8 grs. ‰. Albumina: 3'68 gr ‰; Alfa 1: 0'31; Alfa 2: 0'40; Beta: 0'42; Gamma: 2'05; Cociente Alb/Glob: 1'11; R. A.: 23'03 mEq/1; Cl: 99'91; Na: 132; K: 5; V. hematocrito: 15%; Fenómeno L.E.: (+ + +); Colesterina: 180 mgr ‰. Aclaramiento de creatinina: 7'3 ml/m.

Rx. de tórax en la que apreciamos una cardiomegalia de grado medio a expensas fundamentalmente de las cavidades izquierdas.

Orina D: 1.018; Albumina: 1'5 gr ‰; Abundantes hematías y leucocitos por campo. Incontable número de células descamativas pielorenales, abundantes cilindros: hialinos, céreos, granulados y hemáticos.

Evolución

La sintomatología de insuficiencia renal y cardíaca progresivamente fue agravándose llegando a la anuria completa, por lo que respectivamente a los 12-20 días de su ingreso se practicaron diálisis peritoneales, con la consiguiente mejoría de su cuadro electrolítico. El día 2-X coincidiendo con un empeoramiento de su estado general y una hipertermia de hasta 39°, brotó un eritema facial y en palmas de las manos que se intensificó en los días sucesivos y desde este momento se instauró un tratamiento con 80 mgr de prednisona al día. El día 12-X-66 por persistir su estado de gravedad extrema, sus familiares deciden llevarla a su domicilio y nos informan que fallece 4 días después.

Biopsia renal

Se han obtenido 13 glomerulos profundamente lesionados (fig. 1). Llama la atención la gran desestructuración, apareciendo algunos muy próximos a la esclerosis total. También es muy llamativa, y de distribución difusa, la proliferación de los elementos endoteliales (Figura 2) y epiteliales, con formaciones en medias lunas y abundante precipitado de albúmina en el espacio capsular. Las membranas basales aparecen engrosadas. Es frecuente ver infiltración de células mononucleadas y plasmáticas en el intersticio de preferente localización en región periglomerular (Fig. 3). Algunos túbulos aparecen atróficos.

Obs. N.º 2. Varón G.S.I. de 47 años, que ingresa el 16-VI-67. Refiere que estando completamente bien, a mediados de mayo de 1967 comenzó con malestar, dolores erráticos por extremidades y fiebre de 38 a 38'5°. El cuadro febril y su estado general han ido empeorando de tal forma que el día 5 de junio tuvo que hacer reposo en cama por presentar gran debilidad, sudoración profusa y fiebre de hasta 39°, que no cede a pesar de los tratamientos enérgicos con antibióticos de amplio espectro. En el examen físico general apreciamos su aspecto febril, palidez de grado medio de piel y mucosas y moderada desnutrición. Se ausculta un soplo sistólico de grado 2 en punta y la exploración pulmonar es normal, T. A. = 14/7. En abdomen se percute el bazo ligeramente aumentado. En las extremidades no apreciamos signos de valor patológico.

H: 3.760.000; Hb: 12'3 %; Vg: 1'03; L: 5.600; V de S: 52/86; F (e: 1; c: 2; seg: 53; 1: 39; m: 5. Urea: 0'57 gr %; Colesterina: 128 mgr %; Glucemia: 0'68 mgr %; Aglutinaciones (—) y hemocultivos repetidamente negativos. Rx de tórax: dentro de la normalidad. Proteínas totales: 5'8 gr %; Albumina: 2'51 gr %; Alfa 1: 0'37; Alfa 2: 1'07; Beta 1: 0'52; Beta 2: 0'17; Gamma: 1'16; Cociente alb/glob: 0'76. Orina. D: 1020; Albumina: Indicios; 3-6 leucocitos por c/24 h.

La biopsia de un ganglio cervical muestra signos de inflamación inespecífica.

Evolución

El enfermo continuó febril y su estado general fue empeorando. El día 26-VI y 24 h. después de haberle administrado 20 mgrs de prednisona quedó afébril y subjetivamente muy mejorado y el día 30-VI por insistencia del enfermo se da el alta con tratamiento inespecífico.

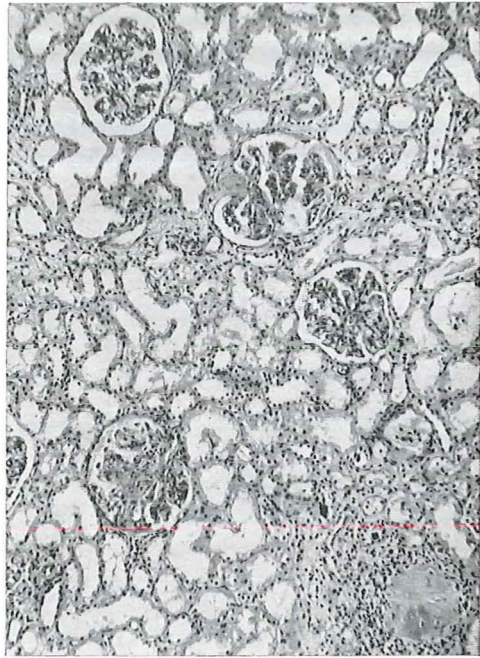


Fig. 1. Panorámica demostrando la variabilidad de las lesiones glomerulares, alternando glomerulos relativamente bien conservados con otros que presentan sinequias y algunos totalmente esclerosados, correspondientes a la primera observación (P.A.S. x 10).

Reingreso 11-VII-67

Refiere que desde el pasado día 9 se ha intensificado su cuadro febril pero además presenta dolores intensos en tobillos, rodillas, muñecas, con signos de inflamación local. Ha perdido algo de peso, se palpa el hígado y el bazo a un par de traveses de dedo de consistencia blanda, e igualmente se palpan adenopatías cervicales, axilares e inguinales de tamaño aproximado al de un garbanzo. Edemas que dejan fovea en tobillos y ligeros en párpados. H: 3.600.000; Hb: 10 %; Vg: 62 %; L: 5.600; V de S: 30/64; F: (e: 1; c: 6; seg: 55; 1: 33; m: 5). Urea 1'40 gr %; Aclaramiento de cretina: 37 ml/m; Fenómeno L. E. (+++); Orina: D: 1012; Albúmina: 1'83 %; 50-100 hematíes por campo. 15-20 leucocitos. Abundantes cilindros hialinos granulados y céreos.

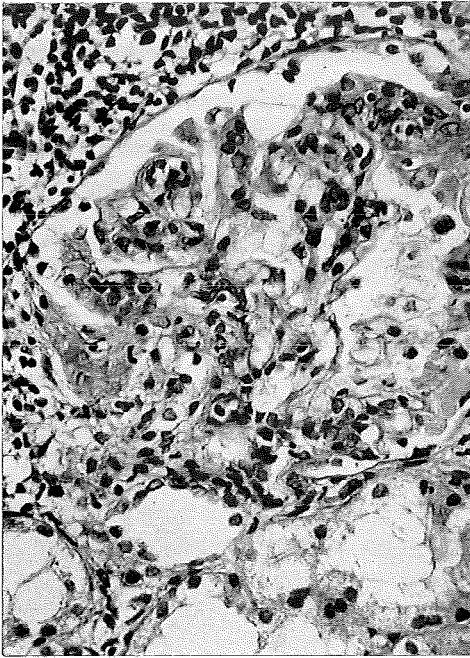


Fig. 2. Vista parcial de un glomérulo con proliferación endotelial e infiltración inflamatoria pericapsular, correspondiente a la primera observación (P.A.S x 40).

Evolución

Se inicia el tratamiento a razón de 60 mgr de prednisona diaria y 2 meses después se encuentra apirético, sin edemas, subjetivamente bien y con magnífico estado general. Desde hace 4 meses le estamos tratando con prednisona a razón de 8-15 mgr como dosis de sostenimiento y 8-10 mgr de Leukeran (clorambucil) al día, alternando con breves períodos de descanso. En la actualidad, 9 meses después del comienzo de la enfermedad, continúa muy bien y completamente asintomático.

Proteínas totales: 6'3 gr %; Albúmina: 2'98; Alfa 1: 0'37; Alfa 2: 1'36; Beta 1: 0'87; Gamma: 0'62; Cociente alb/glob: 0'86. H: 4.300.000; Hb: 13 %; Vg: 0'94; L: 7.900; V de S: 62/97; F (c = 2; seg = 85; l = 12; m = 1). Urea: 0'37 gr %; Aclaramiento de creatinina: 93 ml/m; Colesterina: 365 mgr %; Fenómeno LE (—). El sedimento urinario es rigurosamente normal.

Biopsia renal

La biopsia comprende 8 glomérulos en los que asienta la lesión fundamental pero con intensidad muy variable de unos a otros. (Fig. 4 y 5). El signo más constante y llamativo es la proliferación de los elementos endoteliales, engrosamiento de las membranas basales, aunque su grado varía en los distintos campos e incluso dentro del mismo glomérulo.

Obs. N.º 3. Mujer P.E.S. de 29 años, que ingresa el 26-I-61 por presentar dolor intenso en costado izquierdo y en pierna derecha de 14 días de evolución.

Desde hace 1 año refiere que no se encuentra bien. Comenzó con una sintomatología digestiva inespecífica que califica de anorexia, pesadez post-prandial, cefalea, náuseas, vómitos alimenticios y repugnancia para ciertos alimentos. Seguidamente se apreció una mancha roja en nariz que rápidamente se extendía a cara y brazo derecho y que se hacía mucho más manifiesta en los períodos pre-mensuales. Hace 14 días de forma bastante brus-

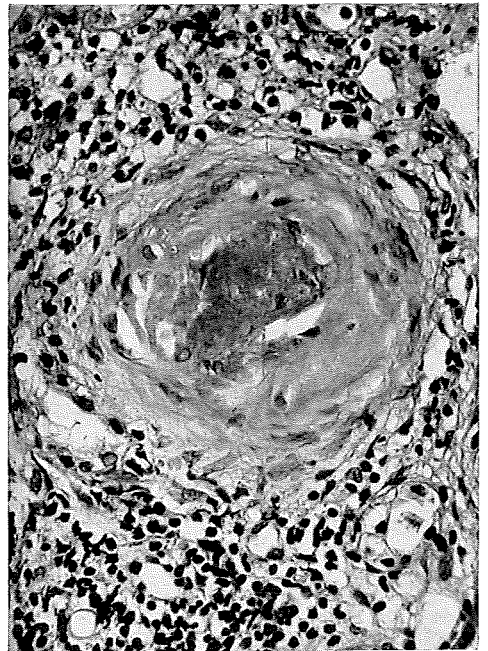


Fig. 3. Glomérulo totalmente esclerosado con intensa infiltración pericapsular por linfocitos e histiocitos, corresponde a la primera observación (P.A.S. x 40).

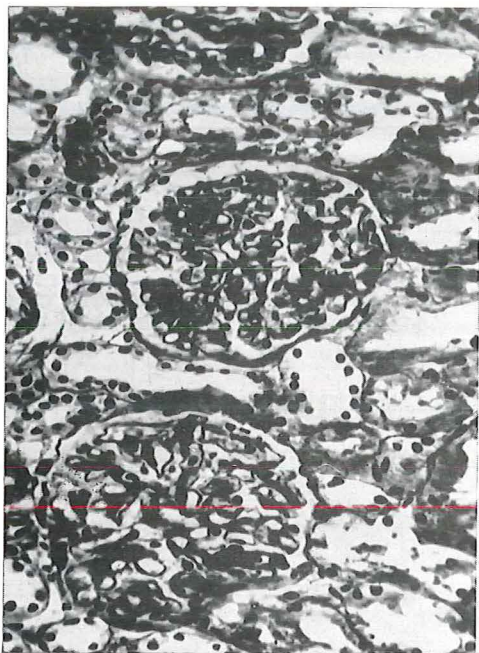


Fig. 4. Engrosamiento focal de las membranas basales y ligera proliferación endotelial, correspondiente a la segunda observación (P.A.S. x 25).

ca comenzó con intenso dolor en costado izquierdo que se intensifica con la tos y respiración, fiebre de hasta 38'5° y dos días después, dolor, enrojecimiento y calor en la pierna derecha, junto con dolorimiento poliarticular que persiste hasta el momento de su ingreso. En la exploración apreciamos palidez de grado medio y aspecto febril. Eritema en cara. Desdoblamiento del primer tono en foco mitral y refuerzo del segundo tono pulmonar. Disminución de función y roce pleural en base de pulmón derecho. Enrojecimiento y aumento de calor en la pierna derecha siendo sus movimientos intensamente dolorosos. Antecedentes personales y familiares sin interés. T. A. = 14/8.

H: 4.200.000; Hb: 76 %; Vg: 0'90; L: 8.900; V de S: 45/69; F: (c = 12; seg = 68; e = 1; l = 13; m = 6). Proteínas totales: 6'70 gr %; Albúmina: 2'21 gr %; Alfa 1: 0'45; Cociente alb/glob: 0'49; Alfa 2: 1'24; Beta: 0'90; Gamma: 1'90; Urea: 0'41 gr %; Proteína C: (++) ; Antiestreptolisinas: 80 Uds. Rosse Ragan: 1/32. Orina. Densidad: 1015 a 1020; Albúmina de 1 a

3 gr %; Abundantes cilindros hialinogranulosos y granulados. Leucocitos abundantes 10-12/c. Algún hematíe. E.C.G.: Taquicardia de 100. Aplanamiento de T. en todas las derivaciones con discreta negatividad en V4. S profunda en precordiales derechos y R alta en izquierdas. Eje horizontal. Signos sugestivos de hipertrofia izquierda y de afectación miocárdica. Rx de tórax, que objetiva una imagen de pleuritis en tercio inferior de hemitórax derecho.

Evolución

Con tratamiento antibiótico (Penicilina), antiinflamatorio, antipalúdicos y esteroides (50 mgr de prednisona al día) mejora considerablemente su pleuritis y flebitis y se recupera su estado general por lo que se le da de alta el día 21-II-61. Reingresa el día 27-III-61 porque desde cinco días antes presenta palpitaciones, disnea, ortopnea y ligeros ademas en tobillos, esta sintomatología a pesar del tratamiento con tónicos cardíacos se hace cada vez más intensa y fallece el día 4-IV-61 en situación de asma cardíal.

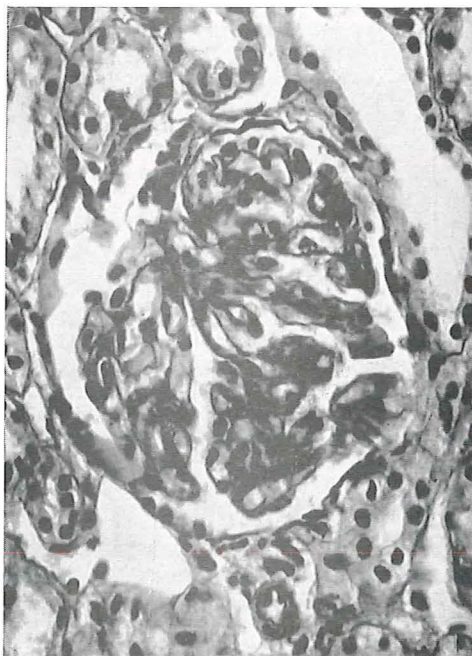


Fig. 5. Glomérulo, a mayor aumento, objetivando el espesamiento de las m. basal, sin otros signos específicos (P.A.S. x 40).

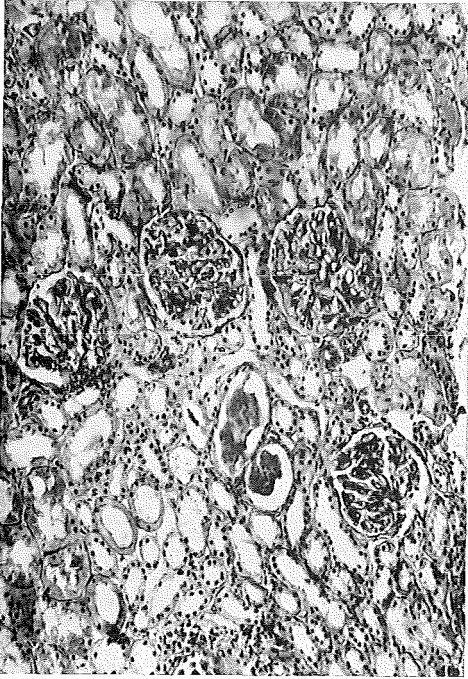


Fig. 6. Panorámica en la que puede apreciarse engrosamiento de la membrana basal de carácter focal. También se ven formaciones típicas en "asa de alambre", corresponde a la tercera observación (P.A.S. x 10).

Biopsia renal

Que comprende 17 glomerulos en los que asientan la totalidad de los cambios patológicos, que son muy polimorfos, alternando glomerulos normales con otros afectados de glomerulonefritis focal y necrosis (fig. 6). Los túbulos e intersticio no presentan signos patológicos y las arterias son igualmente normales.

Obs. N.º 4. Mujer, A. L. S. de 23 años, que desde hace 3 años, presenta un eritema en dorso de nariz que se ha ido extendiendo a frente y mejillas. Poco tiempo después comenzó con edemas faciales, maleolares y gran decaimiento general. Esta sintomatología, con remisiones y agudizaciones, se ha mantenido estacionada hasta la actualidad. Desde hace 15 días, a los síntomas descritos se ha agregado dolorimiento en costado izquierdo, fiebre y al mismo tiempo ha empeorado sensiblemente su estado general. En la exploración apreciamos mal estado de nutrición. Un eritema facial que ocupa dorso de nariz, mejillas y frente. La

auscultación cardíaca es normal. T. A. = 12/7, Taquicardia de 88/m. Se aprecia por auscultación disminución de ventilación en la base izquierda con sub-matidez a la persecución. En abdomen no hay signos de valor patológico. H. 4.900.000; Hb: 14'8 gr %; Vg: 0'98; L: 8.800; F: (c = 12; seg = 60; l = 21; m = 7); V de S: 33/67. Uremia 0'45 gr %; Coles-terina: 200 mgr %; Proteínas totales: 7'45 gr %; Albúmina: 2'34 gr %; Alfa 1: 0'61; Alfa 2: 1'53; Beta: 0'91; Gamma: 2'04; Cociente alb/glob: 0'45. Orina D: 1015; Microhematuria. Albuminuria de 1 a 4 gr % — Rx de tórax: Detecta un pequeño derrame en seno costodiáfrágico izquierdo.

Evolución

Desde que le vimos por primera vez hasta el momento actual han transcurrido 3 años y 4 meses. En los períodos de agudización de su sintomatología le tratamos con prednisona a la dosis de 40-50 mgrs diarios y una vez que

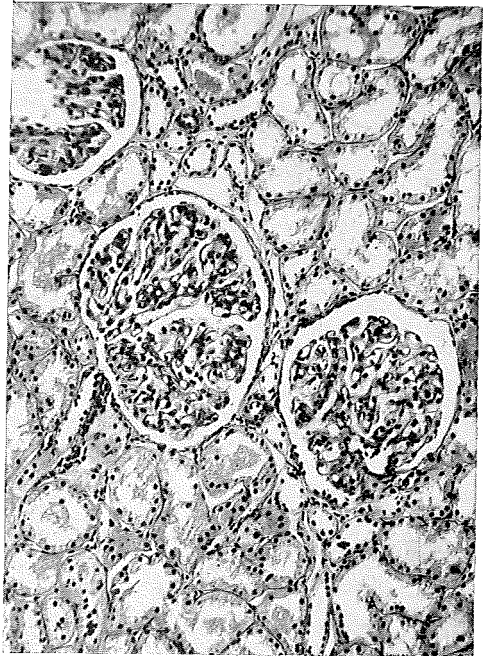


Fig. 7. Panorámica que demuestra engrosamiento de las membranas basales, con formaciones en "asa de alambre" de un caso de nefropatía lupica de evolución nefrótica a los tres meses de iniciarse su sintomatología, corresponde a la cuarta observación (P.A.S. x 25).

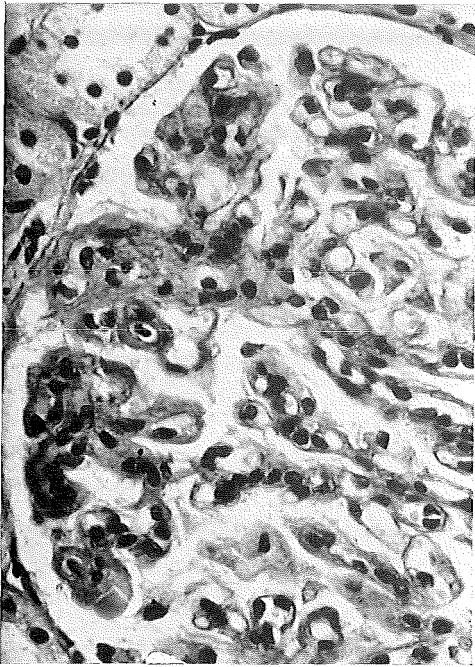


Fig. 8. Demostrando, a mayor aumento, el engrosamiento de las m. basales y la proliferación endotelial (P.A.S. x 40).

remiten los síntomas fundamentales (edemas, albuminuria, micro-hematuria) y mejora el estado general, rebajamos la prednisona a una dosis de sostenimiento de 10-15 mgrs al día y en algunos períodos no ha sido necesario tratamiento alguno.

En la actualidad continúa muy bien, con buen estado general y como únicos datos patológicos tenemos que señalar: la persistencia de su eritema facial y la presencia de albuminurias de 1 a 2 gr % de presentación intermitente.

Biopsia renal

Se practicó 3 meses después de aparecer los primeros síntomas y antes de iniciar tratamiento con esteroides. El material de biopsia comprende 18 glomérulos en los que se aprecia engrosamiento de las membranas basales con abundantes imágenes en "asa de alambre" (figs. 7 y 8). En algunos glomérulos se aprecia cierta tendencia a la lobulación de sus capilares y también son frecuentes los focos de necrosis fibrinoide. El intersticio, las arterias y los túbulos son normales a excepción de una ligera degeneración hidrópica de las células epiteliales.

DISCUSIÓN

I. NEFRITIS LÚPICA SUBAGUDA ACTIVA

Los cambios histopatológicos observados con microscopio óptico en las muestras de biopsia renal de las dos primeras observaciones son, en lo esencial, similares y están fundamentalmente localizadas en los glomérulos. Lo más llamativo es la proliferación de los elementos epiteliales y endoteliales que, con frecuencia, llegan a constituir formaciones en "medias lunas" fibro-epiteliales, por otra parte, el engrosamiento irregular de las membranas basales y la tendencia al apelonamiento de algunas de sus asas confieren al glomérulo una cierta morfología lobulillar. Un aspecto interesante que apreciamos en nuestros casos, y que tiene gran valor para elaborar el diagnóstico diferencial entre estas nefropatías de naturaleza colagénica y las restantes nefritis, es que, si bien los cambios glomerulares descritos pueden ser, como en estas dos observaciones, de distribución difusa, por encontrarse en un período evolutivo avanzado, la intensidad de los mismos varía considerablemente de unos glomérulos a otros e incluso dentro de un mismo glomérulo, por lo que los caracteres "local" y "focal" de estas lesiones son de constante observación^{6, 21, 22}. Los cambios tubulares e intersticiales fueron igualmente inespecíficos y en conjunto menos llamativos que los glomerulares, pero guardando cierta relación de intensidad con los mismos, lo más llamativo fue la atrofia tubular y la infiltración inflamatoria y fibrosis del intersticio⁷. Ante estos signos morfológicos, no nos puede sorprender, que la orientación diagnóstica inicial del patólogo, fuera el considerar ambos cuadros como nefritis subagudas de naturaleza Brightica, ya que no se vieron los signos considerados característicos de nefritis lúpica. En la primera observación la biopsia renal fue realizada 2 meses después de aparecer los primeros síntomas y en ella la marcada desestructura-

albuminemia se aprecian una hiper-gammaglobulinemia que aunque no es constante cuando existe, como ocurrió en nuestra obs. n.º 4, es de extraordinario valor. La hipercolesterinemia tampoco suele alcanzar cifras tan elevadas como en las nefrosis lipoidea e incluso a veces no es del todo infrecuente que cursen con cifras normales o bajas de colesterolina en sangre, dato que para algunos autores tiene un gran significado diagnóstico y pronóstico^{12, 15}.

CONCLUSIONES

- 1.º La nefropatía del L.E.D. puede adoptar tres formas anatomoclínicas bien definidas: nefritis lúpica subaguda activa, glomerulitis lúpica y glomerulonefritis lúpica membranosa. La razón de esta variabilidad morfológica, que a su vez acarrea un pronóstico diferente, parece estar en relación con los niveles de antígenos circulantes.
- 2.º La forma de "nefritis subaguda" es con mucho la de evolución más maligna.
- 3.º Por una parte el polimorfismo y por otra el predominio de las lesiones histopatológicas inespecíficas, hacen que el patólogo deba interpretar los signos histopatológicos junto a los datos clínicos y humorales.
- 4.º Los cambios histopatológicos más representativos de este tipo de nefritis: cuerpos hematxilínicos, necrosis fibrinoides, cariorresis y lesiones en "asa de alambre", se encuentran en menos del 30 % de los riñones afectados de glomerulonefritis lúpica activa³¹.
- 5.º Las lesiones histológicas renales más específicas son las más reversibles tras el tratamiento con dosis elevadas de esteroides.
- 6.º La negativización del fenómeno L.E. la vimos en dos de nuestras cuatro observaciones.
- 7.º Una terapéutica bien coordinada con esteroides y agentes inmunosupresores, nos parece de extraordinaria utilidad en estos enfermos.

SUMMARY

Disseminated Lupus Erythematosus (D.L.E.) Nephropathy

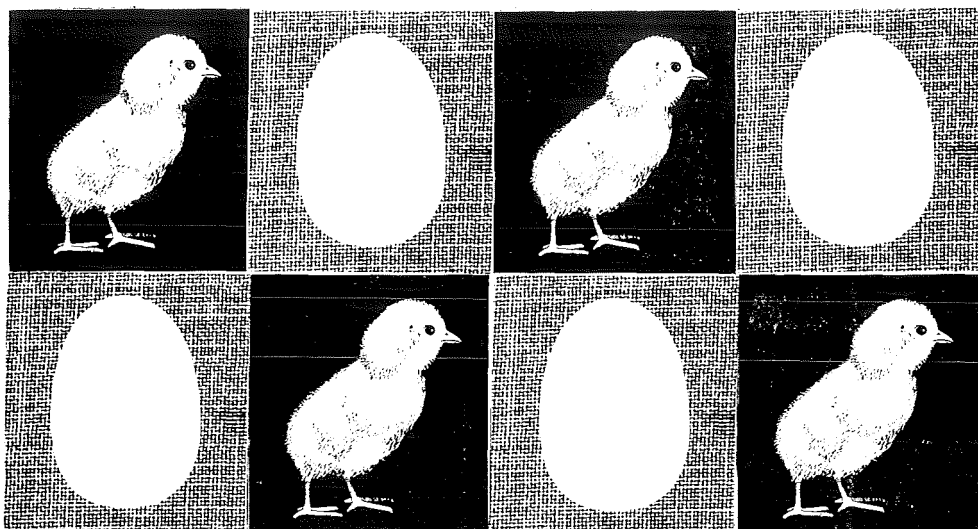
We have gathered four clinical observations which represent several of the clinico-morphological manifestations that the D. L. E. can have; active subacute lupus nephritis, lupus glomerulonephritis and membranous lupus glomerulonephritis. This was done in order to point out the difficulties in diagnosis and to

emphasize the need to evaluate the morphological, clinical and biological signs. We insist on the diverse prognosis these forms can have as well as the reversibility of many of the so-called specific signs specially after steroid and immunodepressive therapy.

BIBLIOGRAFÍA

1. COMERFORD, F. R. y A. S. COHEN. *Fed. Proc.*, 23: 446, 1964.
2. CORNIER, J., R. SLAMA y H. MONTERA. *Presse Med.*, 68: 148 y 371, 1960

3. DIXON, F. J., J. D. FELDMAN y J. J. VÁZQUEZ. *J. Exp. Med.*, 113: 899, 1961.
4. DIXON, F. J. *Harvey Lect.*, 58: 21, 1963.
5. DUBOIS, E. L. *New York. Me Graw-Hill*. pp. 479, 1966.
6. FARGUHAR, M. G., R. L. VERNIER y R. A. GOOD. *J. Exp. Med.*, 106: 649, 1957.
7. GRISHMAN, E., J. CHURG., W. MAUTNER y I. SUZUKI. *Mount Sinai Hosp. N. Y.*, 30: 117, 1963.
8. GRISHMAN, E. y J. PORUSH. *Fed. Proc.*, 23: 446, 1964.
9. GRUPE, W. E. y W. HEYMAN. *Amer. J. Dis Child.*, 112: 448, 1966.
10. HARVEY, A. MC. G., L. SCHULMAN., P. TUMULTY., E. CONLEY y E. SCHOMRICH. *Medicine.*, 33: 291, 1954.
11. HOLMAN, H. J. *Pediat.*, 56: 109, 1960.
12. JUNTER, T. *Sth. med. J. (Bgham. Ala.)*, 58: 606, 1965.
13. KLEMPERER, P., A. D. POLLAK y G. BAEHR. *Arch. Path.*, 32: 569, 1941.
14. KRUPP, M. A. *Arch. Intern. Med.*, 71: 54, 1943.
15. MARDOGNEO, I. S. y F. ZAK. *Angiology.*, 17: 360, 1966.
16. MIALE, J. B. *Amer. J. Clin. Path.*, 17: 820, 1947.
17. MUCHRCKE, R. C., R. M. KARK., C. L. PIRANI y V. E. POLLAK. *Medicine.*, 36: 1, 1957.
18. PARONETTO, F. y D. KOFFLER. *J. Clin. Invest.*, 44: 1657, 1965.
19. PERIANES, C. J. *Hosp. General*, II: 309, 1962.
20. PIRANI, C. L., V. E. POLLAK., R. C. MUEHRCKE y R. M. KARK. *Symposium Ciba Foundation*, pp. 218. London-Churchill, Ltd., 1961.
21. PIRANI, C. L. y J. R. MANALIGOD. *The Kidney in collagen Discases*. Chapter 8, pp. 147. The Kidney. The Williams — Wilkins Company. Baltimore, 1966.
22. PIRANI, C. L. y J. R. MANALIGOD. *The Kidney in collagen diseases*. Chapter 8, pp. 154. The Kidney. The Williams — Wilkins Company. Baltimore, 1966.
23. PIRANI, C. L. y V. E. POLLAK. *Longitudinal Studies of renal biopsies*. Pp. 212. Karger, Basel, New York, 1967.
24. POLLAK, V. E., C. L. PIRANI y R. M. KARK. *J. Lab. Clin. Med.*, 57: 495, 1961.
25. POLLAK, V. E., C. L. PIRANI y F. B. SCHWARTZ. *J. Lab. Clin. Med.*, 63: 537, 1964.
26. RIVERO, A. P. y B. F. VAQUERO. *Rev. de Med. del Estudio General de Navarra*, 2: 67, 1962.
27. ROTHFIELD, N. F., ME. R. T. CLUSKEY y D. S. BALDWIN. *New Eng. J. Med.*, 269: 537, 1963.
28. SCHUR, H. y M. H. FLAX. *New Eng. J. Med.*, 276: 684, 1967.
29. SCHEARN, A. M. *Amer. J. Med.*, 36: 250, 1964.
30. SCHEARN, A. M. *New Eng. J. Med.*, 273: 943, 1965.
31. SLAMA, R., B. RUEFF y J. CROSNIER. *Sem. Hosp. Paris.*, 38: 23, 1962.
32. SMITH, J. F. *J. Path Bact.*, 70: 41, 1955.
33. SOFFER, L. J., A. L. SOUTHREN., H. E. WEINER y R. L. WOLF. *Ann. Intern. Med.*, 54: 215, 1961.
34. WILSON, R. M., J. F. MAHER y G. E. SCHREINER. *Arch. Intern. Med.*, 111: 429, 1963.



anabolizante hermes

coenzima natural no esteroide ni hormonal, que logra un extraordinario anabolismo sin efectos secundarios.

Frascos con 14 y 30 cápsulas
con 1.000 mcg. de dibenzocozamida.

NUEVA PRESENTACION
30 cápsulas

LABORATORIOS HERMES, S. A.