

EDITORIALES

Síndrome nefrótico y trombosis de vena renal

F. LLACH.

Servicio de Nefrología. Departamento de Medicina. Universidad de Oklahoma. Oklahoma City. USA.

Los progresos en las técnicas radiológicas y en el cateterismo selectivo de las venas renales permiten hacer el diagnóstico de trombosis de la vena renal con una frecuencia cada vez mayor¹⁻³. La trombosis de las venas renales casi siempre se asocia al síndrome nefrótico y en muchos casos los hallazgos de la histología renal son similares a los de la nefropatía membranosa⁴⁻⁶. Inicialmente se aceptó que la trombosis de vena renal era la causa del síndrome nefrótico¹⁸; sin embargo, esto no se ha conseguido demostrar nunca con seguridad y ciertos datos clínicos recientes lo hacen aún más dudoso⁷. No pocas pruebas sugieren que la trombosis de vena renal pueda ser una complicación del síndrome nefrótico más que su causa¹⁹. En cualquier caso, dada la elevada incidencia de trombosis de vena renal en pacientes con síndrome nefrótico, así como la falta de acuerdo sobre su patogenia, parece apropiado revisar los datos disponibles, tanto en favor como en contra, de la doble hipótesis: trombosis de vena renal como causa o consecuencia del síndrome nefrótico.

TROMBOSIS DE VENA RENAL COMO CAUSA DE SÍNDROME NEFRÓTICO

Como se ha mencionado en la introducción el concepto más difundido es que la trombosis de vena renal es el elemento primario. Este punto de vista se basa fundamentalmente en la observación de que la trombosis de la vena renal parece preceder o ocurrir simultáneamente con el inicio del síndrome nefrótico. Quienes esto afirman olvidan que la nefropatía membranosa puede ser completamente asintomática y expresarse solamente por proteinuria de pequeña intensidad. La segunda observación que favorece el papel primario de la trombosis de vena renal es que en la mayor parte de los pacientes nefróticos afectados por esta complicación existe una lesión renal indistinguible de la nefropatía membranosa^{9,10}. Un tercer apoyo sería que el síndrome nefrótico a veces remite después de la eliminación del trombo renal³. Además se sabe que varios estados clínicos asociados con un aumento de la presión venosa central y en la vena renal pueden desarrollar proteinuria^{11,12}. Basándose en estos datos se postuló que una elevación de la presión venosa renal podía causar hipoxia, como resultado de una disminución en el flujo sanguíneo renal y que

la hipoxia a su vez condicionaría un aumento de permeabilidad glomerular que daría como resultado una proteinuria marcada^{13,14}. Las situaciones clínicas que se asocian con aumento de presión venosa y proteinuria elevada son la insuficiencia cardiaca congestiva y la pericarditis constrictiva^{11,12}. Sin embargo, este problema no está bien estudiado y en algunos casos existe la posibilidad de que la administración de diuréticos mercuriales pueda haber jugado un papel importante en la proteinuria de ciertas insuficiencias cardiacas¹⁵. De forma similar en los pocos casos publicados de pericarditis constrictiva con proteinuria no está clara una relación causa-efecto entre ambos fenómenos, pues la posible existencia de una enfermedad renal primaria concomitante no ha sido siempre claramente eliminada¹². Además la pericardiectomía no hace desaparecer siempre la proteinuria, lo que sugiere la posible coexistencia de una enfermedad renal primaria. Desde que no se usan diuréticos mercuriales apenas si se han descrito casos de proteinuria atribuibles a insuficiencia cardiaca congestiva o pericarditis constrictiva.

Otra situación clínica que asocia aumento de la presión venosa renal y síndrome nefrótico es la obstrucción de la vena cava inferior. Sin embargo, se trata de casos aislados y la mayor parte de estos pacientes, descritos en la literatura quirúrgica, no presentaban proteinuria significativa^{16,17}. Por otra parte en un estudio de 50 pacientes con obstrucción de la vena cava inferior se vio que sólo un 26 % tenían proteinuria mínima y el síndrome nefrótico fue muy raro^{16,17}. Además el estudio necrópsico de pacientes con obstrucción de la vena cava inferior y trombosis de la vena renal reveló que sólo unos pocos habían tenido en vida síndrome nefrótico¹⁸.

En el momento en que todas estas observaciones clínicas se hicieron, había algunos apoyos experimentales al posible papel del aumento de la presión venosa alterando la permeabilidad glomerular e induciendo proteinuria^{19,20}. Algunos investigadores habrían sido capaces de inducir proteinuria mediante ligadura unilateral de la vena renal⁹, aunque otros no pudieron reproducir este hallazgo^{21,22}. Actualmente parece que la constricción experimental de la vena renal induce proteinuria significativa solamente si se elimina el riñón contralateral²⁰⁻²². Un segundo mecanismo patogénico a través del cual la trombosis de la vena renal podría ser causa de síndrome nefrótico es la liberación de antígenos renales

capaces de producir una nefropatía por inmunocomplejos²³⁻²⁵. Esta teoría partió de la observación clínica que demostraba la presencia de proteinuria bilateral en pacientes con trombosis unilateral de la vena renal. Si esto fuera verdad, la hipótesis podría explicar la presencia de enfermedad renal bilateral y dar cuenta de los cambios histológicos observados en tales casos. En apoyo experimental de esta hipótesis se publicó el trabajo de HARRIS y cols.²⁶, que consiguieron demostrar la presencia de una globulina canina en el riñón manipulado después de una oclusión experimental de la vena renal; no pudieron sin embargo encontrar la misma inmunoglobulina depositada en el riñón contralateral y además el patrón de depósito era diferente al observado en los pacientes con síndrome nefrótico y trombosis de la vena renal. Por otra parte, MORRIS y cols. después de constricción unilateral de la vena renal de la rata fueron incapaces de encontrar depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo³⁶. También en favor de la intervención de inmunocomplejos inducidos por la trombosis de vena renal está la observación clínica recientemente realizada por OZAWA y cols.²⁷: en un paciente con trombosis unilateral de la vena renal y nefropatía membranosa se localizó en el glomérulo un antígeno del epitelio tubular junto con inmunoglobulinas y complemento, las crioglobulinas aisladas del suero contenían el antígeno del epitelio renal y anticuerpos antiantígeno epitelial renal, además las inmunoglobulinas eluidas de los glomérulos mostraban actividad de anticuerpos antiantígenos epiteliales renales. Estos autores sugieren que los anticuerpos autólogos producidos por el tejido renal alterado podrían haber inducido la formación de inmunocomplejos que se depositarían sobre la membrana basal glomerular causando la nefropatía. OZAWA y cols.²⁷ sugirieron que la nefropatía membranosa podría ser secundaria a la nefritis por inmunocomplejos autólogos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la secuencia de hechos capaz de unir la liberación del antígeno del epitelio tubular renal y la trombosis de vena renal no fue establecida, y está sin aclarar si la trombosis de vena renal fue el primer evento o existía ya una nefritis por inmunocomplejos.

SÍNDROME NEFRÓTICO COMO CAUSA DE TROMBOSIS DE VENA RENAL

Hoy los datos disponibles sugieren que en la mayoría de los pacientes nefróticos la trombosis de vena renal es una complicación del síndrome. En un estudio prospectivo sobre la incidencia y el curso clínico de la trombosis de vena renal en pacientes nefróticos LLACH y cols.⁷ llegaron a la conclusión de que la trombosis de vena renal era una complicación frecuente del síndrome nefrótico. En 3 de sus pacientes nefróticos con trombosis de vena renal, la venografía renal era normal en un momento en que ya presentaban síndrome nefrótico, y la trombosis de vena renal se desarrolló uno, dos o incluso tres años

TABLA I

ETIOLOGIA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO EN 151 PACIENTES

Diagnóstico	N.º con trombosis de vena renal	N.º sin trombosis de vena renal	Total
Nefropatía membranosa	20	49	69
Glomerulonefritis membrano-proliferativa	6	21	27
GN cambios mínimos	2	8	10
GN rápidamente progresiva	1	1	2
Amiloidosis	1	5	6
GN esclerosante focal	1	3	4
Sarcoidosis renal	1	0	1
Nefritis lúpica	1	10	11
Nefropatía diabética	0	15	15
Glomerulonefritis focal	0	3	3
GN aguda postestreptocócica	0	2	2
Esclerosis renal	0	1	1
Total	33	118	151

después, según se demostró en una segunda venografía. CAMERÓN²⁸ hizo notar asimismo que las venas estaban radiológicamente patentes antes del comienzo de trombosis de vena renal en 2 pacientes con nefropatía membranosa. Más tarde TREW y cols.⁶ establecieron una secuencia similar de los hechos en 6 pacientes, demostrando que la trombosis de vena renal ocurría después del desarrollo de la nefropatía membranosa.

Experimentalmente las alteraciones histológicas observadas habitualmente en pacientes nefróticos con trombosis de vena renal no han sido reproducidas por ligadura parcial o total de las venas renales. Los hallazgos histológicos de la oclusión experimental de la vena renal no se parecen a los que se observan en los pacientes nefróticos con trombosis de vena renal, ni al microscopio de luz ni al electrónico y los estudios con inmunofluorescencia en los animales de experimentación con constricción de la vena renal han dado siempre resultados negativos^{21,22}.

Otra prueba que apoya la hipótesis de que el síndrome nefrótico sea la causa de la trombosis de vena renal es aportada por un modelo de glomerulonefritis experimental inducida inmunológicamente. HEYMANN y cols.²⁹ fueron los primeros en describir un modelo experimental de síndrome nefrótico y nefropatía membranosa en la rata, inducido por múltiples inyecciones intraperitoneales de riñón homólogo suspendido en adyuvante de Freund. ED-DINGTON y cols.²³ explicaron la patogenia de este modelo del siguiente modo: el antígeno del epitelio renal autólogo reacciona con un anticuerpo para formar inmunocomplejos, éstos se depositan en el glomérulo e inducen una nefritis por inmunocomplejos. La reciente identificación de un antígeno similar en los depósitos glomerulares de algunos pacientes con nefropatía membranosa idiopática apoya el concepto de que el modelo experimental en la rata podría ser análogo a la nefropatía membranosa idio-

TABLA II

INCIDENCIA DE TROMBOSIS DE VENA RENAL EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO Y GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (GNM)

Origen	N.º de enfermos con GNM	Trombosis de vena renal	Inciden- cia %
Bennet (1975) *	10	5	50
Pohl (1977) *	20	1	5
Cade (1977)	21	4	19
Trew (1978)	90	6	7
Noel (1979) *	16	5	33
Andrassy (1980)	20	4	20
Monteón (1981) *	24	15	62
Wagoner (1983) *	27	14	50
Lach (1981) *	69	20	29

* Estudios prospectivos.

pática. Recientemente KLASSEN y cols.³⁰ han publicado una incidencia de un 25 % de trombosis de vena renal en ratas con nefritis de Heymann. También demostraron que la trombosis de vena renal era más frecuente en las ratas con lesiones glomerulares más severas y proteinuria. Estas observaciones sugieren que la trombosis de vena renal puede ser una consecuencia de los mecanismos inmunológicos que se consideran responsables del síndrome nefrótico. Como ya se ha dicho, los hallazgos de la histología renal más frecuentes en pacientes nefróticos con trombosis de vena renal han sido confundidos normalmente con los de la nefropatía membranosa²¹. De hecho ambas condiciones son indistinguibles por microscopía de luz, por inmunofluorescencia y por microscopía electrónica. Además la nefropatía membranosa es la que con más frecuencia se asocia con la trombosis de vena renal, sugiriendo que el proceso renal primario es un factor trascendente en su patogenia. Finalmente otra prueba importante a favor de que el síndrome nefrótico sea la causa de la trombosis de vena renal son los datos recientes publicados por varios investigadores y que describen la existencia de un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con síndrome nefrótico³¹⁻³³. Este estado de hipercoagulabilidad se asocia clínicamente con una alta incidencia de complicaciones tromboembólicas^{5,30,34}. Otra observación que favorece el síndrome nefrótico, como causa primaria de trombosis de vena renal, es que el niño con trombosis de vena renal y un aumento marcado de presión venosa renal raramente desarrolla un síndrome nefrótico.

TROMBOSIS DE VENA RENAL Y ENFERMEDAD RENAL PRIMARIA

Como ya se ha dicho previamente, el tipo de nefropatía en los pacientes nefróticos con trombosis de la vena renal puede ser un factor patogénico importante. Así la glomerulonefritis membranosa tiene la mayor incidencia de trombosis de la vena renal. Una revisión de todos nues-

tros pacientes nefróticos que se hizo prospectivamente para estudiar la presencia de trombosis de la vena renal se muestra en la tabla I³⁵. De 151 pacientes con síndrome nefrótico, 33 tenían trombosis de vena renal y 20 de esos 33 tenían nefropatía membranosa. Esta alta incidencia de nefropatía membranosa ha sido también descrita por otros investigadores^{5,36}.

Una revisión de los estudios clínicos más importantes acerca de trombosis de vena renal y síndrome nefrótico en relación con la nefropatía membranosa se muestra en la tabla II^{6,36-39,40}. Se puede apreciar que hay una incidencia significativamente elevada de trombosis de vena renal en pacientes con nefropatía membranosa. Sin embargo, hay que hacer notar la gran variabilidad en el rango de incidencia que oscila entre 5 y 62 %. En los dos últimos estudios prospectivos llevados a cabo por MONTEÓN y cols.⁴², y WAGONER y cols.⁴³, la incidencia de trombosis de la vena renal fue del 50 y del 62 %, respectivamente. Otros datos que apoyan la alta incidencia de nefropatía membranosa en pacientes con trombosis de vena renal aparecen en el resumen retrospectivo de todos los casos de esta entidad de la literatura, antes de los estudios que acabamos de mencionar⁵.

Hay muchas otras enfermedades que también afectan a los riñones y pueden complicarse con trombosis de vena renal. En la literatura más antigua, la amiloidosis aparecía como la causa más común de trombosis de vena renal. WILK⁴⁴ hizo notar una incidencia de un 5 % de trombosis de vena renal en pacientes con amiloidosis renal en estudios post mortem. Otros estudios posteriores han demostrado una menor incidencia. Así TRIGER y JOEKES⁴⁵ observaron solamente 2 casos de trombosis de vena renal entre 48 pacientes con amiloidosis renal. Además SOHAR y cols.⁴⁶ no observaron ningún caso de trombosis de vena renal en 42 pacientes con amiloidosis renal y SOKMEN y OZDEMIR⁴⁷ en estudios post mortem de 63 pacientes con amiloidosis renal no encontraron tampoco ninguna. Parece por tanto que la trombosis de la vena renal es una complicación rara de la amiloidosis renal. Sin embargo, se ha encontrado una alta incidencia de trombosis de vena renal en amiloidosis secundaria a fiebre mediterránea familiar⁴⁸.

La nefropatía diabética también ha sido descrita en los libros como una causa relativamente frecuente de trombosis de vena renal, una revisión de la literatura médica muestra que la nefropatía diabética es una causa bastante poco frecuente de trombosis de vena renal⁵. En nuestra propia serie (tabla I) hemos estudiado prospectivamente 15 pacientes con nefropatía diabética y síndrome nefrótico y no hemos podido encontrar ningún caso de trombosis de vena renal.

También en algunos pacientes con trombosis de vena renal se han encontrado neoplasias. Así de 9 pacientes con síndrome nefrótico estudiados por RICHET y MEYRIER⁴⁹, 2 tenían cáncer y nefropatía membranosa. También de 15 pacientes con síndrome nefrótico y trombosis de vena renal descritos por ROSENMAN y cols.⁴ en

2 de ellos había una neoplasia y nefropatía membranosa. Tales observaciones han sido confirmadas en casos aislados por otros investigadores⁵⁰⁻⁵³. La mayor incidencia ha sido descrita por Row y cols.⁵³ en 66 pacientes con síndrome nefrótico y nefropatía membranosa, 7 de los cuales tenían tumores malignos.

En los últimos años se ha observado una relación inmunológica entre el cáncer y varias nefropatías. Resulta tentador especular acerca del hecho de que, en algunos tumores, la liberación de antígenos específicos pudiera inducir lesiones inmunológicas renales tales como nefropatías membranosas, que eventualmente fueran la causa de la trombosis de vena renal.

FISIOPATOLOGIA DE LA TROMBOSIS DE VENA RENAL

Aunque la nefropatía membranosa se complica con trombosis de vena renal más frecuentemente que cualquier otra enfermedad del riñón los mecanismos patogénicos por los cuales esta entidad produce la trombosis no están claros. Se sabe que el síndrome nefrótico se asocia con un estado de hipercoagulabilidad que puede ser factor importante en la patogenia de la trombosis de vena renal^{31,33}. Recientemente se ha demostrado que pacientes con síndrome nefrótico y nefropatía membranosa tienen una mayor incidencia de otros fenómenos tromboembólicos además de la trombosis de vena renal^{6,41}.

Algunos estudios han demostrado mayor hipercoagulabilidad en pacientes con nefropatía membranosa que en pacientes con síndrome nefrótico por nefropatía de cambios mínimos^{54,55}. Es posible que en los pacientes con GN membranosa la hipercoagulabilidad y la disminución de la fibrinólisis puedan ser de mayor magnitud que en otras nefropatías. El segundo factor puede ser una reducción en el volumen plasmático, que es una característica importante de los pacientes con síndrome nefrótico. Esta reducción del volumen plasmático, al menos teóricamente, podría disminuir el flujo sanguíneo renal y ser un factor trascendente en el desarrollo de la trombosis. En nuestros estudios, nos ha impresionado el marcado descenso en el tiempo de lavado en las venografías renales de pacientes con nefropatía membranosa sin trombosis de la vena renal⁶.

En un estudio reciente sobre la relación entre nefropatía membranosa y trombosis de la vena renal, se separó una subpoblación de pacientes que tenían inmunocomplejos circulantes que no estaban presentes en los pacientes con nefropatía membranosa pero sin trombosis de la vena renal⁵⁶. La presencia de estos complejos en pacientes con trombosis de la vena renal plantea una cuestión importante en relación con la patogenia de la entidad: es atractivo especular que tales complejos pudieran ser un factor desencadenante del proceso de coagulación. Quizá estos pacientes con nefropatía membranosa, un modelo aceptado como enfermedad crónica por

inmunocomplejos, podrían estar en un estado de equilibrio de antígenos y anticuerpos, que podría alterarse en algún momento, dando como resultado la liberación de un exceso de inmunocomplejos en la circulación intrarrenal, que desencadenaría el proceso de coagulación e induciría trombosis de la vena renal.

En resumen, la patogenia de la trombosis de la vena renal en pacientes con nefropatía membranosa puede ser multifactorial. La hipercoagulabilidad junto con una disminución del flujo sanguíneo renal debido a la hipovolemia y la naturaleza inmunológica del proceso con liberación de complejos antígeno-anticuerpo podrían, en conjunto, predisponer al desarrollo de la trombosis de vena renal.

BIBLIOGRAFIA

1. McCARTHY, L. J.; TITUS, J. L., y DAUGHERTY, G. W.: «Bilateral renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome in adults». *Ann. Intern. Med.*, 58: 837-857, 1963.
2. KOKHANI, R. C.; RAGHAVAN, P., y SANT, S. M.: «Unilateral renal vein thrombosis with the nephrotic syndrome». *Brit. Med. J.*, 1: 1523-1524, 1966.
3. DUFFY, J. L.; LETTERI, J., y CINQUE, T.: «Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome». *Am. J. Med.*, 54: 663-671, 1973.
4. ROSENMAN, E.; POLLAK, V. E., y PIRANI, C. L.: «Renal vein thrombosis in the adult: A clinical and pathologic study based on renal biopsies». *Medicine*, 47: 269, 1968.
5. LLACH, R.; KOFFLER, A.; FINCK, E., y MASSRY, S. G.: «On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome». *Arch. Intern. Med.*, 137: 333-36, 1977.
6. TREW, P.; BIAVA, C.; JACOBS, R., y HOPPER, J.: «Renal vein thrombosis in membranous glomerulonephropathy: incidence and association». *Medicine*, 57: 69-82, 1978.
7. LLACH, F.; ARIEF, A. I., y MASSRY, S. G.: «Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome: A prospective study of 36 adult patients». *Ann. Intern. Med.*, 83: 8-14, 1975.
8. LLACH, F.; KOFFLER, A., y MASSRY, S. G.: «Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome». *Nephron*, 19: 65-68, 1977.
9. HASSON, J.; BERKMAN, J. I.; PARKER, J. G., y RIFKIN, H.: «A clinical pathological study of chronic renal vein thrombosis in adults». *Ann. Intern. Med.*, 47: 493-517, 1957.
10. PANNER, B.: «Nephrotic Syndrome in renal vein thrombosis». *Arch. Pathol.*, 76: 303, 1963.
11. BURACH, W. T.; PRYCE, J., y GOODWIN, J. F.: «A reversible nephrotic syndrome associated with congestive heart failure». *Circulation*, 18: 562-571, 1958.
12. PASTOR, B. H., y CAHN, M.: «Reversible nephrotic syndrome resulting from constrictive pericarditis». *N. Engl. J. Med.*, 262: 872-874, 1960.
13. CUSHNY, A. R.: *The Secretion of Urine*. 2nd Ed. Longmans, Green and Co., London, New York, 1926.
14. RICHARDS, A. N.: *The Kidney in Health and Disease*. Berglund, H., and Medes, J. Lea and Febiger. Philadelphia, p. 19, 1935.
15. HILTON, P. J.; JONES, N. F., y TIGHE, J. R.: «Nephrotic syndrome with heart disease». *Br. Med. J.*, 3: 584-586, 1968.
16. DEODHAR, K. P.; BHALERAO, R. A., y KELKAR, M. D.: «Inferior vena cava obstruction». *J. Postgrad. Med.*, 25: 64, 1969.
17. JACKSON, B. T., y THOMAS, M. L.: «Post-thrombotic inferior vena cava obstruction. A review of 24 patients». *Br. Med. J.*, 1: 18, 1970.
18. McCARTHY, J. L.; TITUS, J. L., y DAUGHERTY, G. W.: «Bilateral renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome in adults». *Ann. Intern. Med.*, 58: 837-859, 1963.
19. ABESHOUSE, B. S.: «Thrombosis and thrombophlebitis of the renal veins». *Urol. Cutan. Rev.*, 49: 661-675, 1945.
20. OMAE, T.; MASSON, G. M. C., y CORCORAN, A. C.: «Experimental production of nephrotic syndrome following renal vein constriction in rats». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97: 821-825, 1958.
21. MORRIS, J. F.; GINN, H. E., y THOMPSON, D. D.: «Unilateral renal vein thrombosis associated with nephrotic syndrome». *Am. J. Med.*, 34: 867-874, 1963.
22. FISHER, E. R.; SHARKEY, D.; PARDO, V., y VUZEVSKI, V.: «Experimental renal constriction. Its relation to renal lesions observed in human renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome». *Lab. Invest.*, 18: 689-699, 1968.
23. EDDINGTON, J.; GLASSOCK, R. J., y DIXON, F. J.: «Autologous immune complex pathogenesis of experimental allergic glomerulonephritis». *Science*, 155: 1432-1434, 1967.

24. STURGILL, B. C., y ROWE, C. T.: «Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome». *Arch. Intern. Med.*, 120: 708-711, 1967.
25. SCHWARTZ, M. M., y LEWIS, E. J.: «Immunopathology of nephrotic syndrome associated with renal vein thrombosis». *Am. J. Med.*, 54: 528-534, 1973.
26. HARRIS, J. D.; EHRENFELD, K., y WYLIE, J.: «Experimental renal vein occlusion». *Surgery Gynec. Obstet.*, 126: 55-562, 1968.
27. OZAWA, T.; BOEDECKER, E. A.; SCHORR, W.; GUGGENHEIM, S., y McINTOSH, R. M.: «Immune complex disease with unilateral renal vein thrombosis». *Archs. Path. Lab. Med.*, 100: 179-282, 1976.
28. CAMERON, J. S.: «Discussion, in Glomerulonephritis». *Morphology, Natural History and Treatment*, ed. by P. Kincaid-Smith, T. H. T. H. Mathew and E. L. Becker, J. Wiley and Sons, New York, p. 480, 1973.
29. HEYMANN, W.; HACKEL, D. B., y HARWOOD, S.: «Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 100: 660-664, 1959.
30. KLASSEN, J.; SUGISAKE, T., y MILGROM, F.: «Studies on multiple renal lesions in Heymann nephritis». *Lab. Invest.*, 25: 577-585, 1971.
31. KANFER, A.; KLEINKNECHT, D., y BROYER, M.: «Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia». *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 24: 562-571, 1970.
32. KENDALL, A. G.; LOHMANN, R. C., y DOSSETOR, J. B.: «Nephrotic syndrome: a hypercoagulable state». *Arch. Intern. Med.*, 127: 1021-1027, 1971.
33. THOMSON, C.; FORBES, C. D., y PRENTICE, C. R. M.: «Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the nephrotic syndrome». *Q. J. Med.*, 43: 399-407, 1974.
34. KAUFFMANN, R. H.; FELTKAMP, J. J.; FAN TIBURGH, N. H., y VANES, L. A.: «Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome». *Am. J. Med.*, 65: 607, 1978.
35. LLACH, F.; PAPPER, S., y MASSRY, S. G.: «The clinical spectrum of renal vein thrombosis: Acute and chronic». *Am. J. Med.*, 69: 819-827, 1981.
36. WINTER, S. C.; WAGONER, R. D., y BOWIE, E. J. W.: «Dysfibrinogenemia and hypercoagulability in patients with membranous nephropathy». *Thromb. Hemost.*, 42: 67, 1979.
37. BENNET, W. M.: «Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome». *Ann. Intern. Med.*, 83: 577-578, 1975.
38. POHL, M. A.; MACLAURIN, J. P., y ALFIDI, R. J.: «Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome». *Book of Abstracts of the 10th Annual Meeting of the American Society of Nephrology*, p. 20A, Washington, DC, 1977.
39. CADE, R.; SPOONER, G., y JUNCOS, L.: «Chronic renal vein thrombosis». *Am. J. Med.*, 63: 387-396, 1977.
40. NOEL, L. H.; ZANNETTI, M., y DROZ, D.: «Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis: study of 116 untreated patients». *Am. J. Med.*, 66: 82, 1979.
41. ANDRASSY, K.; RITZ, E., y BOMMER, J.: «Hypercoagulability in the nephrotic syndrome». *Klin. Wochenschr.*, 58: 1029-1036.
42. MONTEON, F.; TREVINO, A., y EXAIRE, E.: «Nephrotic Syndrome (NS) with Renal Vein Thrombosis (RVT) treated with Thrombectomy (Th) and Anticoagulants (Ac)». *8th International Congress of Nephrology, Athens, Book of Abstract*, p. 82, 1981.
43. WAGONER, R. D.; STANSON, A. W., y HOLLEY, K. E.: «Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and the nephrotic syndrome: Incidence and Significance». *Kidney Int.*, 23: 368-374, 1983.
44. VILK, N. L.: «Thrombosis of renal veins in amyloid-lipoid nephrosis». *Klin. Med. (Mosk.)*, 18: 91-104, 1940.
45. TRIGER, D. R., y JOEKES, A. M.: «Renal Amyloidosis-a fourteen year follow-up». *Quarterly Journal of Medicine*, 42: 15-40, 1973.
46. SOHAR, E.; GATNI, J.; PRAS, M., y HELLER, H.: «Familial Mediterranean Fever». *Am. J. Med.*, 43: 227, 1967.
47. SOKMEN, C., y OZDEMIR, A. I.: «Spectrum of renal diseases found by kidney biopsy in Turkey». *Ann. Intern. Med.*, 67: 603, 1967.
48. REUBEN, A.; HIRSCH, M., y BERLYNE, G. M.: «Renal vein thrombosis as the major cause of renal failure in Familial Mediterranean Fever». *Q. J. Med.*, 46: 243-261, 1977.
49. RICHET, G., y MEYRIER, A.: «Liposclerose retroperitoneale thrombose des veines renals: Deux syndromes retroperitoneaux (monograph)», Masson & Cie. Saint-Germain, p. 179, 1970.
50. HARRISON, C. V.; MILNE, M. D., y STEINER, R. E.: «Clinical aspects of renal vein thrombosis». *Q. J. Med.*, 25: 285-298, 1956.
51. BRUMFITT, W., y O'BRIEN, W.: «Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome and renal failure». *Br. Med. J.*, 2: 751, 1956.
52. DE SWIET, J., y WELLS, A. I.: «Nephrotic syndrome associated with renal venous thrombosis and bronchial carcinoma». *Br. Med. J.*, 1: 1341, 1957.
53. ROW, P. G.; CAMERON, S. J.; TURNER, D. R.; EVANS, D. J.; WHITE, R. H. R.; OGG, C. S.; CANTIER, C., y BROWN, C. B.: «Membranous nephropathy. Long term follow-up and association with neoplasia». *Q. J. Med. N. S.*, 44: 174, 1975.
54. LOHMAN, R. C.; KENDALL, A. G.; DOSSETOR, J. B., y GAULT, M. H.: «The fibrinolytic system in the nephrotic syndrome». *Clin. Res.*, 17: 333, 1969.
55. WARDLE, E. N.; MENON, I. S., y RASTOGI, S. P.: «Study of proteins and fibrinolysis in patients with glomerulonephritis». *Br. Med. J.*, 2: 260, 1970.
56. OOI, B. S.; OOI, Y. M., y POLLAK, V. E.: «Circulating immune complexes in renal vein thrombosis». In: *11th Annual Meeting of the Am Society of Nephrology, Book of Abstracts*, 24A: New Orleans, 1978.