

Estudio morfológico del glomérulo renal en ratas Wistar en el shock provocado experimentalmente con *E. coli*

ANICETO MENDEZ SANCHEZ *; ANTONIO GAZQUEZ ORTIZ *; MIGUEL ANGEL SIERRA PLANA *; ANTONIO BERNABE SALAZAR *; ANTONIO FERNANDEZ RODRIGUEZ *; LIBRADO CARRASCO OTERO * y JUAN GOMEZ BERMUDO **

* Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Facultad de Veterinaria y ** Servicio de Urología. Ciudad Sanitaria Reina Sofía. Córdoba. España.

Resumen.—En el presente trabajo se estudian las modificaciones estructurales y ultraestructurales que se presentan en el riñón de ratas Wistar inoculadas con una suspensión de *E. coli* en solución salina.

Se han utilizado 64 ratas Wistar divididas en dos grupos: al grupo A se les administró por vía oral 2 ml. de la citada suspensión que contenía $9,5 \times 10^{10}$ *E. coli* 0 grupo 26 CECT núm. 351, y al grupo B se les inoculó por vía intraperitoneal 1 ml. de idéntica suspensión que el grupo anterior.

Estructuralmente se observa un aumento del área glomerular, producida por el aumento del número de células mesangiales, así como por una fuerte activación de las mismas, con desarrollo de sus organoides, los podocitos tienen los organoides del sistema vacuolar citoplasmático dilatado y los pedicelos son muy delgados y desorganizados; las células parietales presentan vacuolizaciones del citoplasma y las membranas basales de los capilares glomerulares están engrosadas y dispuestas en varias láminas.

En la luz de los vasos glomerulares se observan elementos histiocitarios adosados a las paredes endoteliales, con gran cantidad de elementos lisosomiales y de cuerpos residuales.

Tras la inoculación de gérmenes *E. coli* se produce un shock renal, más acentuado por vía intraperitoneal, que provoca alteraciones graves en la funcionalidad del órgano.

Palabras clave: Morfolopatología. Glomérulo. Shock. Ratas. *E. coli*.

Summary.—The present study analyzed the structural and ultrastructural changes observed in the kidneys of Wistar rats inoculated with *E. coli* bacteria suspended in saline solution.

For the study, we divided 64 Wistar rats into 2 groups. Two ml. of the suspension containing $9,5 \times 10^{10}$ *E. coli* 0 group 26 CECT, no. 351 were given to the rats in group A via the oral route. Rats in group B were inoculated with 1 ml. of the same suspension.

Structurally, we observed an increased glomerular area caused by the increased number and activation of mesangial cells. These showed developed organoids, podocytes with dilated organoids of the cytoplasmic vacuolar system, and very fine, disorganized pedi-

cels. The parietal cells revealed vacuolized cytoplasm, and the basement membranes of the glomerular capillaries were thickened and arranged in layers.

In the lumen of the glomerular vessels, we observed histiocytic elements on endothelial walls, with large amounts of lysosomal elements and residual bodies.

Inoculation of the *E. coli* suspension causes renal shock, which is more intense when inoculation is via the intraperitoneal route, causing severe changes in organ function.

INTRODUCCION

Para completar nuestros estudios sobre la patología del shock de forma experimental en riñón de ratas Wistar tras la inoculación de gérmenes de *E. coli*, expondremos los resultados de las lesiones que en estos casos se producen y las repercusiones que pudieran tener en la medicina humana.

Como en otros trabajos hemos indicado, desde hace tiempo se vienen estudiando los problemas de shock que se producen por diferentes causas (traumática, séptica, posthemorrágica, etc.) y preferentemente sobre el shock endotóxico; pero como estamos de acuerdo con SACK y cols. (1977) en que el 70 por 100 de las infecciones renales suelen ser producidas por *E. coli* es por lo que nos planteamos nosotros reproducir de forma experimental un shock séptico con los mismos gérmenes causantes de tales infecciones y utilizando dos vías de administración del germen e intentar encontrar diferencias, significativas o no, en cuanto a las lesiones histopatológicas que se producen, y todo ello bajo el estudio con el microscopio óptico y electrónico, auxiliándonos además de las técnicas morfométricas.

MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio hemos utilizado 64 ratas Wistar macho de ciento cincuenta días de edad, exentas de toda enfermedad infecciosa o parasitaria.

Correspondencia:

A. MENDEZ SANCHEZ.
Departamento de Anatomía.
Facultad de Veterinaria.
Córdoba. España.

Trabajo recibido en enero de 1988.

TABLA I: GRUPO A: RATAS INOCULADAS POR VIA ORAL

Lotes	Animales inoculados con <i>E. coli</i>	Animales control	Tiempo de sacrificio
I.....	3	1	6 h.p.i.*
II.....	3	1	12 h.p.i.*
III.....	3	1	1 d.p.i.**
IV.....	3	1	2 d.p.i.**
V.....	3	1	3 d.p.i.**
VI.....	3	1	4 d.p.i.**
VII.....	3	1	5 d.p.i.**
VIII.....	3	1	10 d.p.i.**

* Horas postinoculación.

** Días postinoculación.

Las ratas se distribuyeron en dos grupos: A y B, de 32 animales cada uno, inoculadas por vía oral e intraperitoneal respectivamente, formándose lotes de cuatro animales cada uno con un tiempo de sacrificio como nos lo indican las tablas I y II.

La dosis utilizada, en solución salina fisiológica, fue de 2 ml. al grupo A y 1 ml. al grupo B, de una concentración de gérmenes de $9,5 \times 10^{10}$ por ml. *E. coli* «0» grupo 26 CECT (Colección Española de Cultivos Tipo) número 351.

Los animales se sacrificaron por decapitación y las muestras para el estudio microscópico se obtuvieron inmediatamente, fijándose en formol al 10 por 100 y en glutaraldehído al 2 por 100 para la microscopía de luz y electrónica, respectivamente.

Los datos estadísticos obtenidos para cada grupo han sido: media del área, índice de varianza, desviación típica, error estándar y autocorrelación. Para la comparación estadística entre el grupo control y los grupos experimentales se ha utilizado el U-test.

RESULTADOS

Grupo A: Modificaciones del glomérulo de animales sometidos a administración de *E. coli* por vía oral.

En los lotes I y II observamos hiperemia glomerular y edema, y gotas hialinas en el espacio de Bowman en algunos glomérulos, mientras que al microscopio elec-

TABLA II: GRUPO B: RATAS INOCULADAS POR VIA INTRAPERITONEAL

Lotes	Animales inoculados con <i>E. coli</i>	Animales control	Tiempo de sacrificio
I.....	3	1	6 h.p.i.*
II.....	3	1	12 h.p.i.*
III.....	3	1	1 d.p.i.**
IV.....	3	1	2 d.p.i.**
V.....	3	1	3 d.p.i.**
VI.....	3	1	4 d.p.i.**
VII.....	3	1	5 d.p.i.**
VIII.....	3	1	10 d.p.i.**

* Horas postinoculación.

** Días postinoculación.

trónico hay dilatación del retículo endoplasmático granular y de la envoltura nuclear, lo que nos indica un principio de degeneración celular.

En los lotes III, IV y V se aprecia un aumento del número de células mesangiales, a la vez que vemos muy desarrolladas las membranas basales. Las células mesangiales se disponen de forma axial (fig. 1). Hiperemia y edema, y gotas eosinófilas en el espacio de Bowman.

Ultraestructuralmente es significativa en los glomérulos la aparición de laminación (fig. 9) y engrosamiento de las membranas basales (fig. 8), así como de células mesangiales agrupadas mostrando citoplasma con vacuolas (fig. 2) de material homogéneo y de electrodensidad similar a la de las membranas basales, sobre todo en el 5.º lote; además encontramos muy desarrollados el complejo de Golgi y el retículo endoplasmático granular.

Los podocitos muestran organoides muy desarrollados: como retículo endoplasmático granular, complejo de Golgi y mitocondrias, y abundantes polirribosomas; los pedicelos aumentados en número mostrando desorganización.

En los lotes VI y VII y en cortes semifinos apreciamos células mesangiales agrupadas, así como infiltrado mononuclear de histiocitos en las luces de las asas glomerulares (fig. 11).

Con el microscopio electrónico las células mesangiales tienen gran cantidad de ribosomas en un hialoplasma moderadamente electrodensito. Los podocitos, de contornos irregulares, contactan con una membrana basal engrosada y dispuesta en varias láminas (figura 9), tanto en la zona donde se presentan los pedicelos como entre los grupos de células mesangiales.

En la luz de los vasos glomerulares se observan elementos histiocitarios (fig. 10) adosados a las paredes endoteliales, dando lugar al fenómeno de adherencia muy manifiesto (Sticking-effect). Los histiocitos muestran gran cantidad de lisosomas primarios y secundarios, y un gran desarrollo de los organoides que componen el sistema vacuolar citoplasmático.

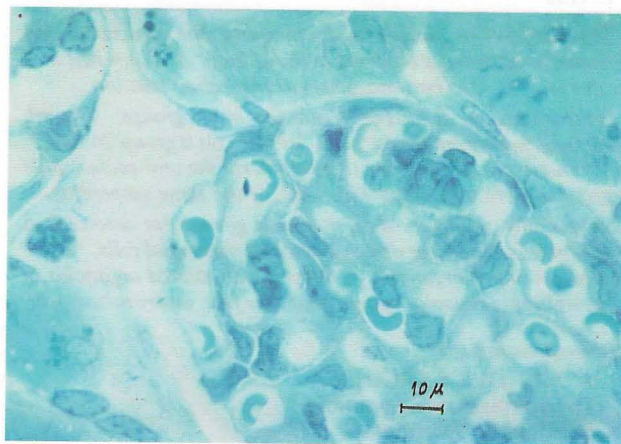


FIG. 1.—Glomérulo renal con agrupación de células mesangiales (870 x).

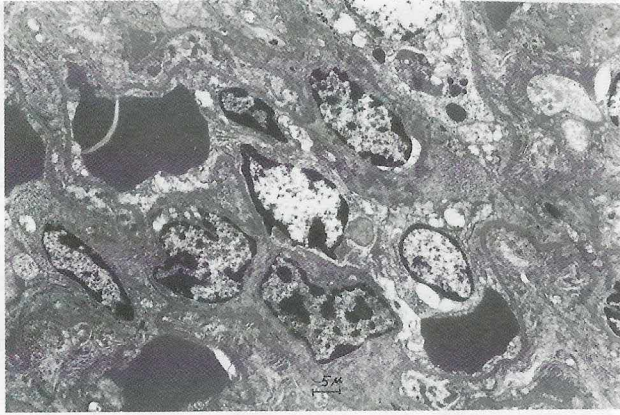


FIG. 2.—Células mesangiales abundantes con vacuolización del citoplasma (5.500 x).

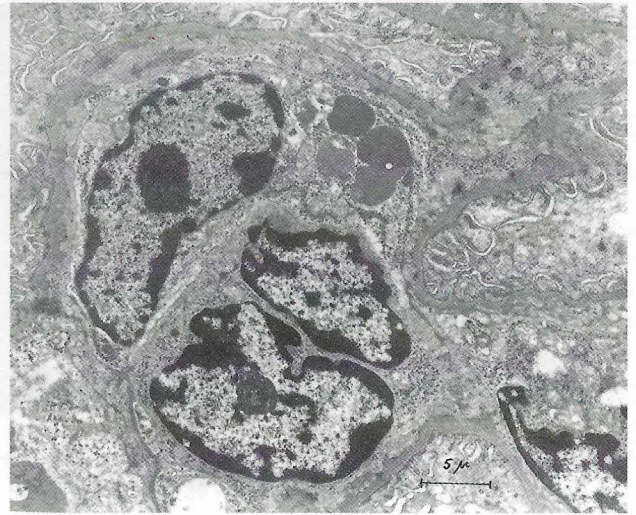


FIG. 5.—Ultraestructura de células mesangiales con abundantes lisosomas y ribosomas (10.500 x).



FIG. 3.—Detalle de un glomérulo donde se aprecia un grupo de células mesangiales, donde una de ellas presenta una gran vacuola en su interior próxima al núcleo (10.500 x).

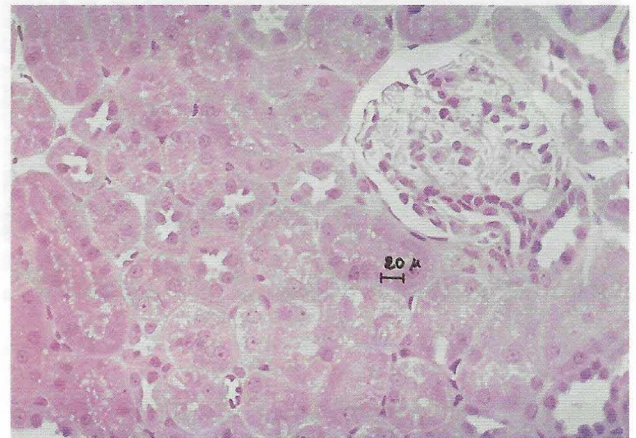


FIG. 6.—Estructura de glomérulo renal con desorganización de podocitos (350 x).



FIG. 4.—Grupos de células mesangiales (560 x).

En el último lote han aumentado las células mesangiales y se hacen muy manifiestos los histiocitos en las luces vasculares (fig. 11). En algunos glomérulos existen imágenes de alteración de estructuras, como pérdida y desorganización de los podocitos (fig. 7).



FIG. 7.—Ultraestructuralmente células mesangiales y podocitos desorganizados, con pedicelos largos y delgados, y células endoteliales con vacuolización citoplasmática (9.500 x).

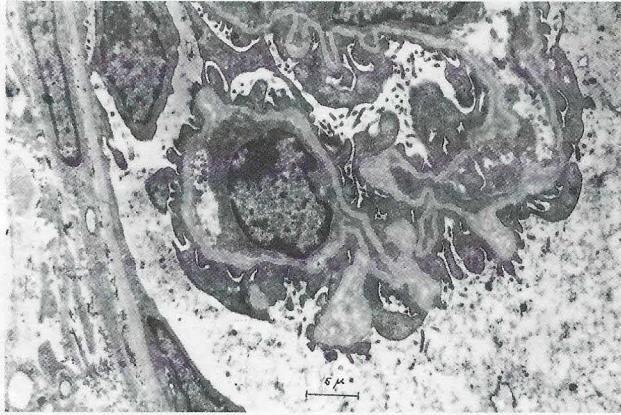


FIG. 8.—Glomérulo con engrosamiento focal de la membrana basal y pérdida de desorganización de pedicelos (15.500 x).

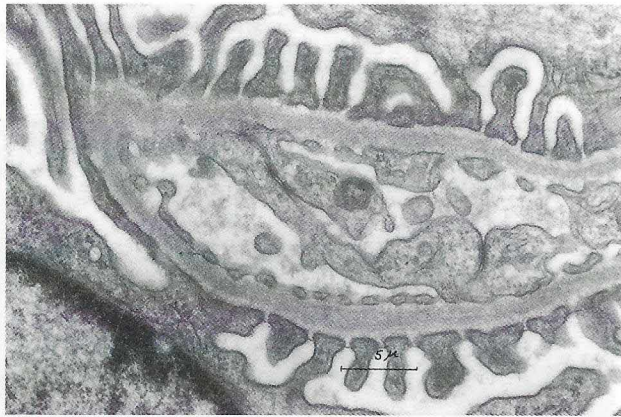


FIG. 9.—Un detalle del engrosamiento de la membrana basal y laminación de la misma (28.500 x).

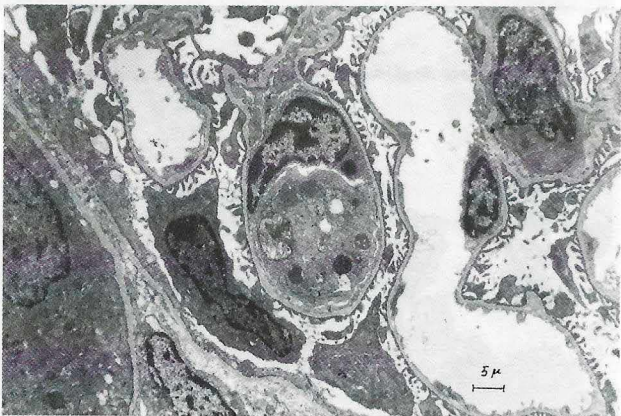


FIG. 10.—Ultraestructura de un glomérulo con histiocitos en la luz capilar con abundantes lisosomas (10.700 x).

Ultraestructuralmente observamos las alteraciones más acusadas de la experiencia en los glomérulos renales; aumento de células mesangiales distribuidas de forma panmesangial y no de forma axial como en los otros lotes; el hialoplasma sigue siendo electrodenso. Rodeando a las células se observan sustancias electro-

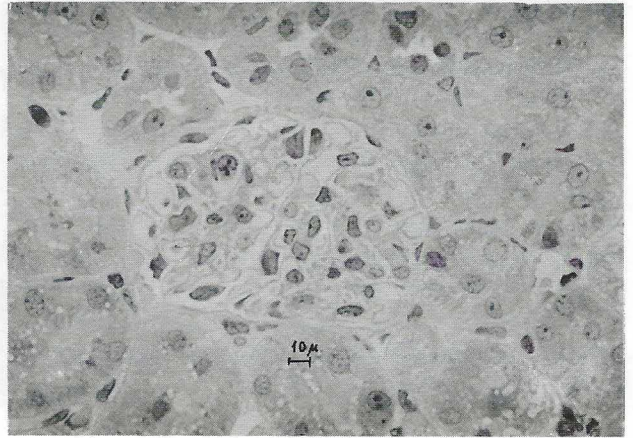


FIG. 11.—Estructura del glomérulo con infiltrado histiocitario en las luces de las asas vasculares (560 x).

densas muy similar a la electrodensidad que presentan la membrana basal de las asas glomerulares y que pueden corresponder a depósitos de inmunocomplejos (figura 5).

Los podocitos tienen los organoides del sistema vacuolar citoplasmático dilatados y los pedicelos son muy delgados y desorganizados (fig. 8). Las células parietales presentan vacuolizaciones del citoplasma y las membranas basales de los capilares se engrosan, mientras que en la luz se encuentran histiocitos con gran cantidad de lisosomas (fig. 10) y cuerpos residuales (fig. 12).

Grupo B: Modificaciones del glomérulo de ratas sometidas a inoculación de *E. coli* por vía intraperitoneal.

En los lotes I y II encontramos hiperemia glomerular, gotas hialinas en el espacio de Bowman y células mesangiales dispuestas axialmente en la periferia del glomérulo (fig. 4).

Las células mesangiales ultraestructuralmente muestran gran actividad por abundante desarrollo de su organoides, sobre todo de ribosomas y del retículo endoplásmico granular próximo a la membrana citoplasmática y también algunos lisosomas.

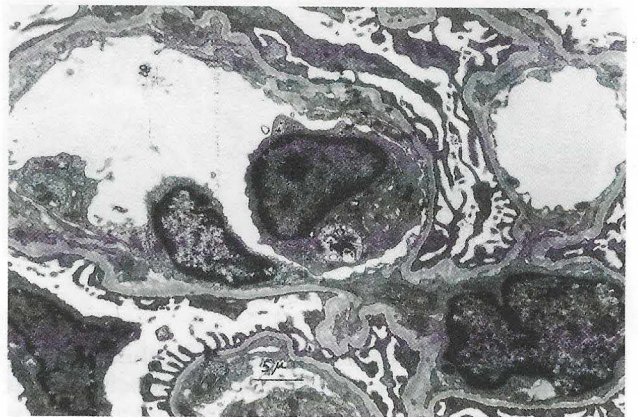


FIG. 12.—Infiltrado histiocitario con gran cantidad de lisosomas y un cuerpo residual en las luces capilares glomerulares (20.500 x).

Los podocitos no muestran grandes modificaciones, salvo la aparición de vacuolas de densidad similar a la membrana basal. Las células parietales no presentan modificación en estos lotes.

En los lotes III, IV y V los glomérulos están muy alterados; las células mesangiales de hialoplasma muy electrodenso y retículo endoplásmico granular muy desarrollado, muestran entre ellas una sustancia homogénea de igual densidad que la membrana basal de las asas vasculares, algunas vacuoladas (fig. 3). Los pedicelos son cortos, irregulares. La membrana basal glomerular se encuentra engrosada focalmente (fig. 8) y constituida por varias láminas electrodensas; junto a estos engrosamientos hay pedicelos con base ensanchada e hialoplasma muy electrodenso, próximos a otros extremadamente delgados (fig. 8).

En los lotes VI y VII se presenta un aumento de células mesangiales, muy activas, aumentadas de tamaño, y rodeadas de una sustancia electrodensa; células mononucleares en las luces capilares del glomérulo (figura 11), que además pueden presentar fenómenos de adherencia o sticking-effect. Las membranas basales siguen aumentadas de grosor y los podocitos presentan desorganización (fig. 6).

En el lote final encontramos mayor número de células mesangiales, con gran actividad del retículo endoplasmático, presencia de lisosomas y gran desarrollo de la membrana basal (fig. 9) que, en ocasiones, toma aspecto festoneado, infiltrado linfocitario e histiocitario en las asas vasculares (fig. 11).

Los podocitos presentan desorganización de pedicelos, achatados, sin apenas espacio interpedicular y un mayor desarrollo del retículo endoplásmico granular; hemos de significar también la presencia de algunos podocitos con vacuolas conteniendo material de electrodensidad y morfología similar a la membrana basal; observándose también sustancias eosinófilas homogéneas en el espacio de Bowman.

MORFOMETRIA

Existe morfométricamente un ligero aumento del área glomerular, $6.037 \mu^2$, en comparación con el lote control, $5.648 \mu^2$. La moda es de $6.770 \mu^2$, desplazándose hacia la derecha la curva de Gauss cuando la comparamos con los controles del grupo A.

Al observar el grupo B no hay diferencias significativas morfométricas en el lote I, pues el área glomerular es de $4.844 \mu^2$ y la de los controles es de $4.554 \mu^2$.

En el lote II el área glomerular está más aumentada que antes, $6.462 \mu^2$ en el grupo A; sin embargo, en el B el área es similar a los controles.

En los lotes III, IV y V, del grupo A, la moda de los controles está en $5.405 \mu^2$, mientras que estos lotes tienen 5.318 , 5.892 y $5.198 \mu^2$, respectivamente, siendo el lote IV el que presenta una mayor uniformidad en cuanto al tamaño del glomérulo; pero, sin embargo, en los tres lotes la curva de Gauss está desviada a la dere-

cha en comparación con el control. Por otra parte, en el grupo B está aumentada el área glomerular en los lotes III y IV, pues tienen 5.229 y $4.972 \mu^2$, respectivamente, mientras que el lote V es de $4.588 \mu^2$.

En los lotes VI y VII hemos observado que en los glomérulos, si bien no existe un aumento significativo de las medidas de las áreas con respecto al control, la moda del lote VI está por encima de la del control, y además en este lote la curva de Gauss se encuentra desviada hacia la derecha con respecto al control del grupo A. En el grupo B, en cuanto al área glomerular, si bien en el lote VI no hay significación al compararla con los controles, si hay un notable aumento en el lote VII, pues es de $5.331 \mu^2$, mientras que en los controles es de $4.554 \mu^2$. En ambos grupos se observa que la curva de Gauss está desviada hacia la derecha.

El lote VIII del grupo A tienen unos glomérulos con un área de $6.281 \mu^2$, mientras que los controles tienen $5.648 \mu^2$ y la curva de Gauss está muy desviada hacia la derecha. Este mismo lote del grupo B presenta el área glomerular morfométricamente aumentada, ya que es de $6.229 \mu^2$, mientras que los controles tienen $4.554 \mu^2$, y asimismo observamos en el histograma que la moda de este lote es superior a la media del control, encontrándose la curva de Gauss desviada hacia la derecha.

DISCUSION

Tanto en el caso de la administración por vía oral como de la inoculación por vía intraperitoneal se produce un cuadro lesional caracterizado por modificaciones a nivel del glomérulo; las diferencias son sólo de tipo cuantitativo, siendo el cuadro lesional similar al estudiado por ROSENBRUCH (1979) y por DROMMER (1980) y que encuadran como un proceso de shock renal.

En el glomérulo de Malpighi existe hiperemia y edema, coincidiendo con lo que indica FERNANDEZ (1986) en adenohipófisis de aves y RONCERO en shock pulmonar en rata; proliferación de células mesangiales, hiperplasia mensangial, semejante a la observada por DROMMER y cols. (1982) en shock endotóxico, y REITER (1984) en hiperplasia sinovial en shock articular, quienes indican que tal proliferación se produce por procesos de anoxia e isquemia; o a la observada por REDONDO (1987) en shock endotóxico por *Salmonella enteritidis*. DROMMER y cols. (1980) mantienen que dichas células mesangiales tienen la misma morfología que en los animales controles; sin embargo, nosotros hemos observado que la proliferación va acompañada de un mayor tamaño del retículo endoplásmico rugoso, aumento del número de lisosomas, gran desarrollo de la membrana basal y, por tanto, de la cantidad celular.

La proliferación mesangial motiva, según ROSENBRUCH (1979), DROMMER (1982) y REDONDO (1987), un aumento significativo del área glomerular, que ha sido igualmente comprobado por nosotros, que además hemos visto grandes podocitos con material electrodenso en su interior, teniendo en cuenta que el

área máxima de los glomerulos del grupo A corresponde al lote II, con $6.462 \mu^2$, mientras que en el grupo B es en el lote VIII con $6.229 \mu^2$.

Según indica DROMMER (1982), el aumento máximo del área glomerular se produce hacia la mitad de la experiencia, es decir, al cuarto día postinoculación y con cuatro dosis de neurotoxina de *E. coli*, pero nosotros detectamos el aumento al final de la experiencia, aunque en la administración por vía oral se produce también un aumento al comienzo, lo que nos hace pensar que en este caso ocurre una alteración de todo el glomerulo, mientras que el aumento en los últimos lotes suele ser debido casi exclusivamente a la proliferación de las células mesangiales, como opina ROSENBRUCH (1979).

En el análisis morfométrico de la primera experiencia considerada como un solo grupo, sin tener cuenta los lotes, se observa que el área glomerular media es de $5.973 \mu^2$, con una moda de $5.535 \mu^2$, que comparada con la media de la segunda experiencia, también tomada como un grupo, es de $4.699 \mu^2$ y la moda de $4.579 \mu^2$, se deduce que existen entre ambas experiencias diferencias significativas a un nivel del 95 por 100, lo que hace pensar que la administración por vía oral produce una reactividad glomerular, lo que está en cierta medida de acuerdo con las observaciones de SACK y cols. (1972) y RONCERO (1984) al exponer que en procesos enteropatógenos de *E. coli* experimentales se producen reacciones renales y pulmonares.

No obstante, también debemos señalar que las modificaciones estructurales y ultraestructurales son más manifiestas en la segunda experiencia que en la primera, lo que coincide con ZOLLINGER (1967), DROMMER (1982) y REDONDO (1987) al exponer que la inoculación de gérmenes de *E. coli* o neurotoxinas de *E. coli* o *Salmonella* producen un proceso renal manifiesto que es potenciado por la activación de polipéptidos circulantes, como señalan ELIN y cols. (1976).

Otro hecho que participa en el aumento del área del glomerulo de Malpighi es la presencia de histiocitos, linfocitos y células inmaduras en las luces de las asas vasculares glomerulares, como ya indicaba ROSENBRUCH (1979) en riñón de ratas inoculadas con neurotoxina de *E. coli*, y REDONDO (1987) en riñón de cerdos inoculados con neurotoxinas de *Salmonella enteritidis*. Asimismo, para MITTERMAYER y cols. (1978), RIEDE (1981) y RONCERO (1984) en shock pulmonar; RICHMAN y cols. (1980), DROMMER (1982) y REDONDO (1987) en estudios de shock renal y GAZQUEZ y cols. (1982) en adrenales de ratas inoculadas con neurotoxinas de *E. coli*, la presencia de dichas células produce un aumento del tamaño del órgano, y son características de los procesos de shock séptico. DROMMER (1981) opina que las células inmaduras proceden de la médula ósea.

Hacia la mitad de ambas experiencias se presenta un aumento focal y una laminación de la membrana basal de los vasos capilares glomerulares, así como de la sustancia matriz perimesangial, hecho que ha sido demostrado por ZOLLINGER y MIHASTCH (1978), y que

dicho aumento conduciría a un estado de esclerosis proliferativa.

Al igual que ROSENBRUCH (1979) y REDONDO (1987), hemos detectado modificaciones en los podocitos, pero de mayores proporciones, tanto de los organoides citoplasmáticos como de los pedicelos, lo que nos lleva a una desorganización de la disposición arquitectónica de éstos, observada tanto con el microscopio electrónico de transmisión como de barrido.

Según podemos deducir de nuestro trabajo, opinamos que las infecciones del riñón tanto naturales como experimentales producen un shock renal, con graves repercusiones clínicas y funcionales.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, H. R., y cols.: «Development of acute burn shock in unsuscitated guinea pigs». *Circ. Shock.*, 8: 613, 1981.
- ARAKAWA, W., y TOKUNAGA, J.: «Further scanning electron microscopy studies of the human glomerulus». *Lab. Invest.*, 31, 5: 436, 1974.
- BARCIKOWSKI, S. T., y cols.: «Die ultrastrukturellen veränderungen der lungen in verlauf des experimentellen verbrennungshocks». *S. Exper. Chirurg.*, 13: 165, 1980.
- BOHLE, A., y cols.: «Shock kidney». *Pathol. Res. Pract.*, 165: 212, 1979.
- DARMADY, E. M.; OFFER, J., y WODHOUSE, M. A.: «The parameters of the ageing kidney». *J. Pathol.*, 109: 195, 1973.
- DROMMER, W.: «Colitoxinshock als modell». *Forschr. Veterin. Med.*, 25: 241, 1976.
- DROMMER, W.; VELMAN, E., y SCHULZ, L. C. L.: «Histometric and fine-structural analysis of pig glomeruli after experimental protracted shock». *Pathol. Res. Pract.*, 169, 3-4: 341, 1980.
- DROMMER, W., y cols.: «Mesenchymal cell proliferation and fibrosis in protracted shock». *Adv. Pathol.*, 2, 1982.
- FERNANDEZ, A. J., y cols.: «Morphopathology of the adenohipophysis of chickens in shock induced by *E. coli*». *Avian. Dis.*, 30, 2: 247, 1986.
- FERNANDEZ, A. J., y cols.: «Ultrastructural modifications of the cavities formed by folliculostellate cells in chickens adenohipophysis under septic shock conditions». *Cell Structur Function.*, 11: 379, 1986.
- GAZQUEZ, A., y cols.: «Estudio estructural y ultraestructural de las glándulas adrenales de ratas Wistar sometidas a inoculaciones de neurotoxinas de *E. coli*». *Morfol. Norm. Patol. Sec.*, B, 6, 313: 1982.
- LLANGMUIR, A. O.: «Toxic-shock syndrome. An epidemiologist view». *J. Infec. Dis.*, 145: 4, 1982.
- PINTO, J. A., y BREWER, D. B.: «Glomerular morphometry. I: Combined light and electron microscopic studies in normal rats». *Lab. Invest.*, 30: 657, 1974.
- QUEISER, G.: «Morphometrie am glomerulus bei experimentellen neurotoxinschock der ratte». *Tierärztliche Hochschule, diss.* Hannover, 1980.
- QUEISSER, G., y DROMMER, W.: «Mesangium in rats after *E. coli* neurotoxin shock: A morphometric and light microscopic analysis». *Vet. Pathol.*, 19: 294, 1982.
- REDONDO, E.: «Estudio morfológico del proceso de shock renal experimental provocado por la inoculación vía endovenosa de endotoxinas de *Salmonella enteritidis*». Tesis doctoral. Facultad de Veterinaria, Universidad de Extremadura, Cáceres, 1987.
- REITER, J.: «Histologische untersuchungen an Gelenken bei der Ratte nach experimentellen protrahierten». *Schock. Diss. Tierärztl. Hochsch. Hannover*, 1984.
- RICHMAN, A. V.; GERBER, L. I., y BALIS, J. V.: «Peritubular capillaris: A major target site of endotoxininduced vascular injury in the primate kidney». *Lab. Invest.*, 43, 4: 327, 1980.

19. RONCERO, V.: «Morfopatología del pulmón de rata Wistar inoculada con *E. coli* enteropatógeno». Tesina. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba, 1984.
20. ROSENBRUCH, M.: «Nierenveränderungen beim experimentellen neurotoxinschock der Ratte». *Vet. Med. Diss.* Tierärztliche Hochschule, Hannover, 1979.
21. SCHIMMIELPEFENING, H. H.: «Zur neutralisation des neurotoxin von *E. coli*. I: Mittenlung: Die neutralisation des toxins *in vitro*». *Z. Vet. Med.*, (B) 18: 622, 1971.
22. SACK, K.; HENKEL, W., y COMMICHAN, R.: «Chronische interstitielle nephritis (Coli-pyelonephritis) in Tierexperiment». *Virchows Arch. Pathol. Anat.*, 355, 4: 323, 1977.
23. ZOLLINGER, H., y MIHASTACH, T.: «Renal pathology in biopsy. (Histology of normal kidney tissue). Springer-Verlag, Berlin, New York, 1978.

