

# Niveles inadecuadamente bajos de eritropoyetina sérica en niños con insuficiencia renal aguda secundaria a síndrome urémico-hemolítico endémico

Hugo Donato<sup>a</sup>, Pablo Rendo<sup>b</sup>, Ramón Exeni<sup>c</sup>, María Cristina Rapetti<sup>d</sup>,  
María Antonuccio<sup>e</sup>, Ana de Galvagni<sup>d</sup>, Irene Grimoldi<sup>c</sup>,  
Andrea Exeni<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Consultor. Servicio de Hematología. Hospital del Niño de San Justo.

<sup>b</sup> Área de Investigación Clínica. Laboratorio Bio Sidus. Buenos Aires

<sup>c</sup> Jefe del Servicio de Nefrología. Hospital del Niño de San Justo

<sup>d</sup> Servicio de Hematología. Hospital del Niño de San Justo

<sup>e</sup> Servicio de Nefrología. Hospital del Niño de San Justo

Dirección Postal: Dr. Hugo Donato, Ocampo 3308, San Justo (CP 1724), Buenos Aires, Teléfono: 651-1839,  
Fax: 924-4738



ARTICULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 1 N° 1: 5-11  
Enero - Abril, 1997

El Síndrome urémico-hemolítico (SUH) es un cuadro caracterizado por la coexistencia de insuficiencia renal aguda (IRA), anemia hemolítica y trombocitopenia, puede agregarse, a veces, compromiso del SNC e hipertensión arterial. El síndrome fue originalmente comunicado por Gasser y col. en 1955<sup>1</sup>, pero es el Dr. Carlos Gianantonio quien lo describe detalladamente y jerarquiza la enfermedad<sup>2</sup>, al punto de ser considerado su descubridor. Nuestro país presenta la mayor incidencia mundial de SUH estando relacionado con la infección por *Escherichia coli* productora de verotoxina, en la gran mayoría de los casos. Representa actualmente la causa más común de IRA en la población pediátrica<sup>3,4</sup>.

La anemia de estos pacientes está provocada fundamentalmente por hemólisis intravascular secundaria a microangiopatía trombótica. La existencia de insuficiencia renal es potencialmente otra causa de anemia, al igual que en pacientes con insuficiencia renal crónica, donde el déficit relativo de eritropoyetina (EPO) es el principal mecanismo causante de la misma. Algunos autores han comunicado que en adultos con IRA existe una secreción inadecuada de EPO en relación al grado de anemia existente, similar a la observada en la insuficiencia renal crónica<sup>5-8</sup>. Si esta situación también existiera en la IRA secundaria a SUH, se podría plantear la hipótesis de que el grado de anemia alcanzado por estos pacientes podría ser mayor que el esperable de acuerdo al ritmo de destrucción eritrocitaria existente, debido a una inadecuada respuesta de secreción de EPO frente al intenso estímulo representado por la existencia de una hemólisis intravascular severa.

Por otra parte, casi la totalidad de estos niños reciben una transfusión en los primeros días de su internación, y otras posteriormente mientras persiste la hemólisis. Como las transfusiones tienen un marcado efecto inhibitorio sobre la eritropoyesis<sup>9</sup>, también se podría especular que el requerimiento transfusional posterior a la primera transfusión podría ser mayor que el esperable, si una síntesis insuficiente de EPO, secundaria a la insuficiencia renal, se sumara a este efecto inhibitorio y a la hemólisis persistente.

Considerando estas hipótesis, y frente a la total ausencia en la bibliografía de comunicaciones relativas al comportamiento de la EPO en el SUH o en la IRA en edad pediátrica, decidimos realizar dosajes seriados en un grupo de niños con SUH endémico, con el objetivo de establecer si una secreción inadecuada de EPO secundaria a la IRA podría ser un mecanismo fisiopatogénico coadyuvante en la instauración de la anemia.

## PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron en el estudio todos los niños mayores de 30 días de vida internados en el Servicio de Nefrología del Hospital del Niño de San Justo, con diagnóstico de SUH, de acuerdo a los criterios de Gianantonio y col<sup>2</sup>, y que a su ingreso no hubieran aún recibido ninguna transfusión por causa de su enfermedad. Los criterios de exclusión fueron: haber sido transfundidos, por cualquier otra patología, en los 90 días previos; presentar antecedente de enfermedad hematológica o renal preexistente; corresponder a cuadros de SUH secundarios, familiares o recurrentes.

Al ingreso, y previos a cualquier transfusión, se realizaron las siguientes determinaciones: hemograma (incluyendo recuento reticulocitario, recuento de plaquetas y examen del

frotis de sangre periférica), concentración sérica de EPO, dosaje de ferritina sérica, determinación de ferremia, capacidad total de saturación de transferrina y porcentaje de saturación de transferrina, ionograma, estado ácido-base, urea y creatinina. En el período de internación se consignaron diariamente los siguientes parámetros: estado clínico, diuresis, tensión arterial, medio interno, medicación, procedimientos dialíticos, transfusiones. Durante la evolución se realizaron, en los días 7, 14, 21, 28 y 60, los siguientes controles: hemograma con reticulocitos y recuento de plaquetas, dosaje de EPO, creatinina, ionograma y urea. En caso de no haber obtenido valores normales de hematocrito (Hto) en el último de los controles, éstos se siguieron realizando mensualmente hasta obtener la normalización de los valores. En los pacientes con fallo renal persistente, los controles se continuaron realizando en forma mensual, independientemente de los valores que presentaran. Los pacientes con deficiencia de hierro fueron excluidos del estudio.

Todas las técnicas de laboratorio fueron realizadas por métodos convencionales. La determinación de la concentración sérica de EPO fue realizada mediante una técnica de radioinmunoensayo (RIE) que utiliza eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) como estándar trazador e inmunógeno. El RIE se basa en un «binding» competitivo en fase homogénea con agregado de segundo anticuerpo como precipitante; los resultados se obtienen de una curva estándar con un patrón interno valorado frente al parámetro Internacional NBSB-WHO 87/684. En adultos sanos, este método mostró un promedio de EPO sérica de  $18,5 \pm 0,39$  mU/ml, con intervalo de tolerancia para el 99% de la población entre 8,7 y 28,7 mU/ml.

Para el análisis estadístico de los valores, se utilizó el logaritmo de la EPO. De acuerdo a los criterios de Beguin y col<sup>10</sup>, se utilizaron para los valores de Hto inferiores a 38% la ecuación  $\log(EPO) = 4,746 - (0,093 \times Hto)$ , y para los mayores de 38% la ecuación  $\log(EPO) = 1,381 - (0,005 \times Hto)$ . Basados en estas fórmulas, y de acuerdo a un nomograma establecido en base a los límites de confianza del 95% para una población de pacientes con anemia de origen no renal, se pudo extrapolar un valor de  $\log(EPO)$  previsto para cada muestra y luego calcular el índice O/P ( $\log EPO$  observado /  $\log EPO$  previsto). El valor normal del O/P es de  $1,00 \pm 0,11$  (límites de confianza del 95%: 0,80 - 1,19). Los reticulocitos se expresaron en términos de Índice de Producción Reticulocitaria (IPR), calculado según la siguiente ecuación: Índice Reticulocitario (% reticulocitos  $\times$  Hto del paciente / Hto normal para la edad) / Tiempo de maduración reticulocitaria en sangre.

Debido a la variabilidad de la duración del período de insuficiencia renal, así como de la cantidad y el momento de las transfusiones administradas, se decidió que la manera más adecuada para realizar el análisis de los valores de laboratorio fuera agrupar las muestras de sangre correspondientes a cada paciente en tres etapas diferenciadas: A) Previo a la primera transfusión; B) Luego de ésta y mientras persistiera el fallo renal (creatinina  $> 0,7$  mg/dl); C) Durante la fase de recuperación.

## RESULTADOS

Un total de diez niños, con una edad promedio de  $20,7 \pm 11,7$  (11-46) meses, fueron incluidos en el estudio. Los datos relativos a la evolución de cada caso se observan en la Tabla 1. Al ingreso los síntomas llevaban, en promedio,  $4,0 \pm 1,9$  (2-8) días de evolución. Ocho de los pacientes presentaron oligoanuria, requiriendo diálisis seis de ellos (75%); el promedio de duración del período de oligoanuria fue de  $7,0 \pm 5,0$  (1-13) días. La evolución fue favorable en nueve niños, mientras que el restante persiste con fallo renal hasta la fecha (9 meses de evolución). Todos requirieron transfusiones: siete al ingreso, y los tres restantes a las 24 hs, 6 días y 10 días de internación, respectivamente; seis niños necesitaron transfusiones

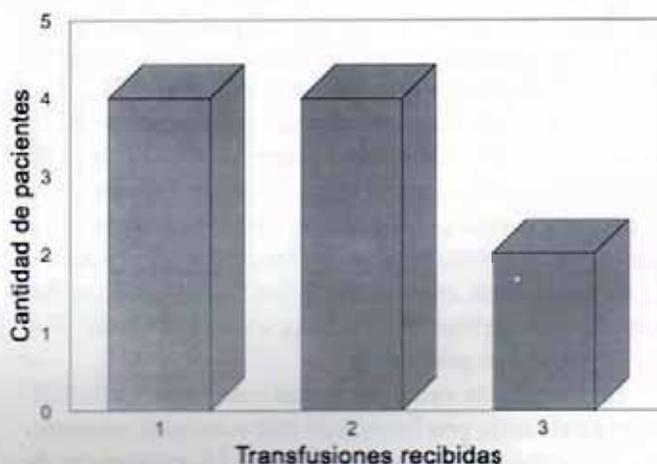


Figura 1.— Cantidad de transfusiones por paciente.

TABLA 1  
EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES

Caso	Edad (meses)	Prodromos (días)	Oligoanuria (días)	Requirió diálisis ?	Transfusiones (n)	Evolución
1	13	6	2	No	2	Favorable
2	19	4	13	Si	2	Cronicidad
3	11	5	6	Si	1	Favorable
4	12	4	-	No	3	Favorable
5	10	2	13	Si	2	Favorable
6	16	8	1	No	1	Favorable
7	46	4	0	No	1	Favorable
8	24	3	7	Si	3	Favorable
9	21	4	8	Si	2	Favorable
10	35	5	6	Si	1	Favorable

TABLA 2  
EVOLUCION DE LOS VALORES DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD

Etapas	Hematocrito (%)	Eritropoyetina (mU/ml)	Log EPO observado	O/P	IPR	Creatinina (mg/dl)
Fallo renal-Pretransfusión	22,6 ± 1,3 (16-31)	100,1 ± 29,3 (16-303)	1,7900 ± 0,1403 (1,2040-2,4810)	0,7021 ± 0,0820 (0,4460-1,3320)	0,74 ± 0,14 (0,05-1,52)	5,02±0,63 (1,60-7,30)
Fallo renal-Posttransfusión	27,5 ± 0,84 (21-35)	17,3 ± 1,4 (10-40)	1,2140 ± 0,0305 (1,0000-1,6020)	0,5726 ± 0,0279 (0,3978-0,8419)	0,54 ± 0,11 (0,07-1,99)	2,57±0,47 (0,80-6,70)
Recuperación	33,0 ± 1,3 (25-38)	18,6 ± 1,7 (13-28)	1,2540 ± 0,0390 (1,1140-1,4470)	0,7822 ± 0,0658 (0,5082-1,1240)	0,60 ± 0,10 (0,14-0,94)	0,54±0,03 (0,40-0,70)

adicionales. Los requerimientos transfusionales totales se observan en la Figura 1; el promedio fue de 1,8 ± 0,8 (1-3) transfusiones por paciente.

La evolución de los valores promedio durante el curso de la enfermedad figura en la Tabla 2. Como se puede observar, el valor del O/P al ingreso fue significativamente bajo, disminuyó aún más en la fase postransfusional con fallo renal, y se elevó posteriormente durante la recuperación, pero sin alcanzar valores normales; la evolución de los valores del IPR siguió un curso paralelo al del O/P (Figura 2).

La relación entre los valores absolutos de EPO y el Hto expresó un comportamiento totalmente opuesto al normal (Figura 3), mostrando correlación positiva en las tres etapas ( $r = 0,53, 0,36$  y  $0,12$ , respectivamente).

En la Figura 4 se observa la comparación entre los valores observados y los esperados de EPO, expresados en términos de logaritmo de la EPO. Al ingreso, 9 de las 11 muestras (81,8%) presentaron valores por debajo de los esperados; en el período postransfusional, durante la persistencia de la insuficiencia renal, la totalidad de las muestras analizadas mostraron resultados por debajo de lo normal; durante la etapa de recuperación, la mayoría (77,8%) de los valores siguieron siendo bajos. Los coeficientes de correlación, contrariamente al comportamiento normal esperable, fueron positivos en las 3 etapas analizadas ( $r = 0,34, 0,41$  y  $0,11$ , respectivamente).

## DISCUSION

En nuestro país, el SUH es la causa más frecuente de IRA en niños<sup>3,4</sup>; sin embargo, y a pesar de la trascendencia de este hecho, no hemos podido encontrar ninguna comunicación previa en la bibliografía relativa al dosaje de EPO en pacientes pediátricos con SUH, así como tampoco en niños con IRA. En pacientes adultos con IRA, las únicas experiencias comunicadas coinciden en señalar que la producción defi-

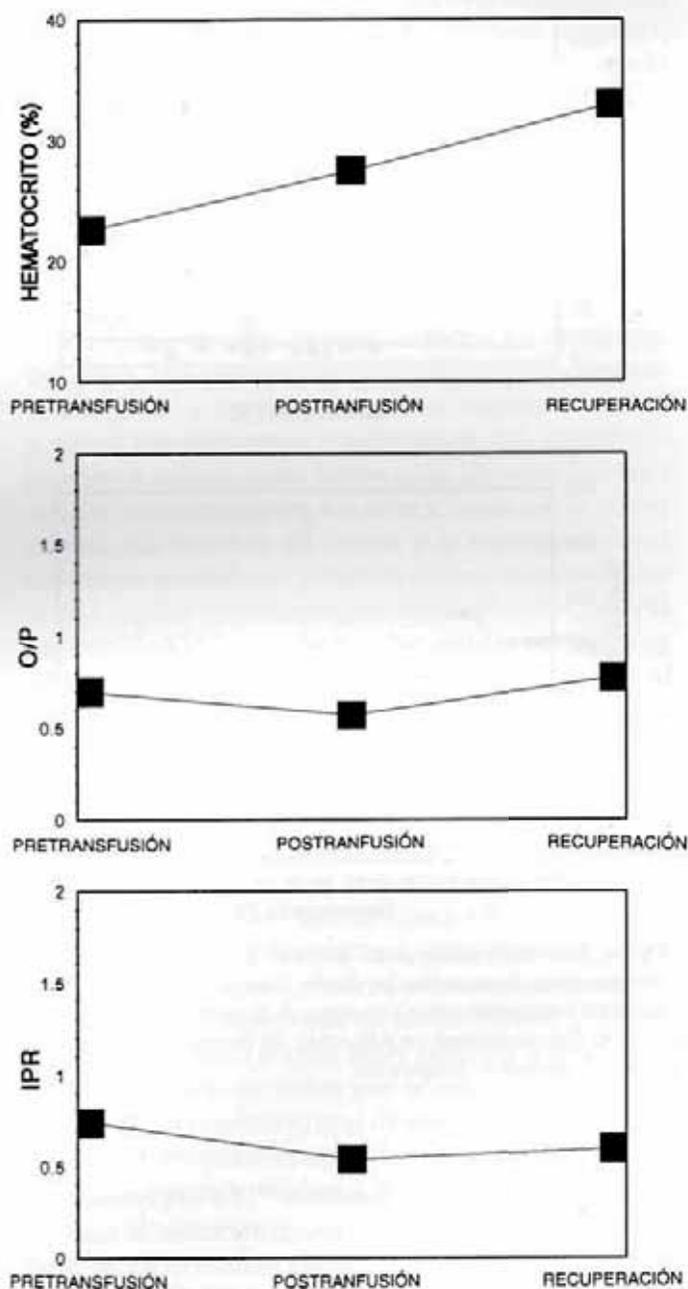


Figura 2.— Comparación de la evolución de los valores promedio de hematocrito, O/P e IPR durante el curso de la enfermedad.

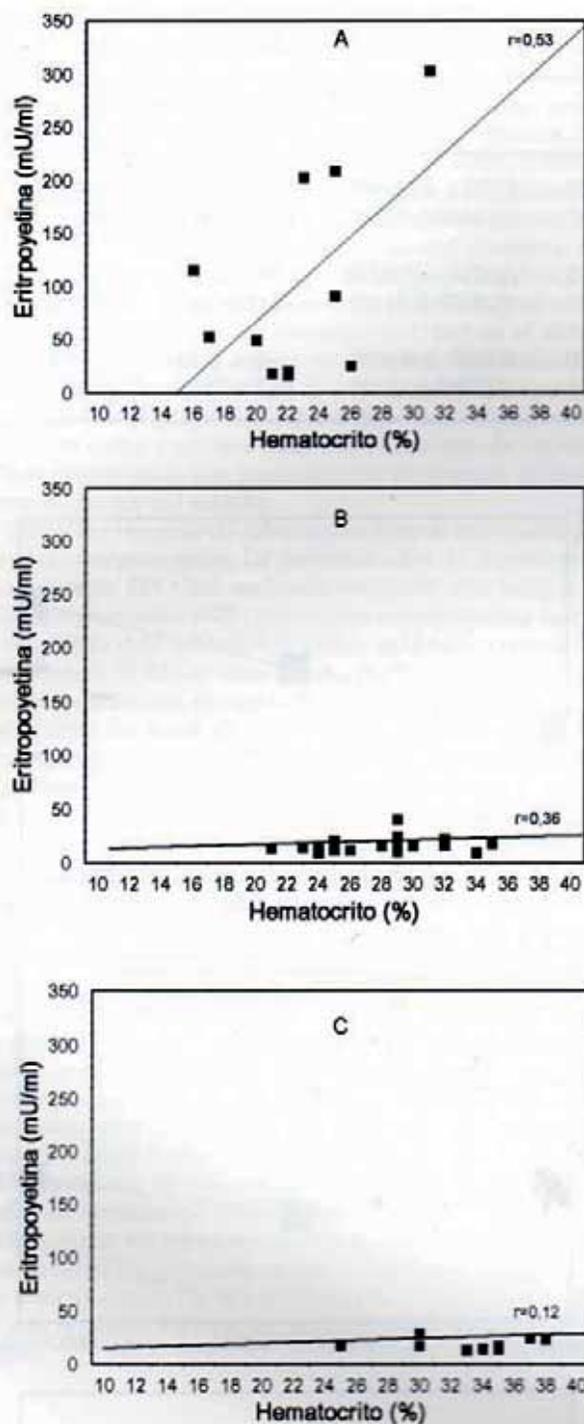


Figura 3.— Correlación entre hematocrito y niveles séricos de eritropoyetina. Se muestran los valores individuales y las curvas de regresión correspondientes a tres etapas de la evolución de la enfermedad: (A) Pretransfusional, en fallo renal; (B) Postransfusional, en fallo renal; (C) Período de recuperación.

ciente de EPO es una constante<sup>5-8</sup>. En el presente estudio hemos dosado las concentraciones séricas de EPO en un grupo de pacientes pediátricos con SUH endémico demostrando, a través del índice O/P, que todos presentaron niveles inadecuadamente bajos de EPO en relación al grado de anemia existente. Al in-

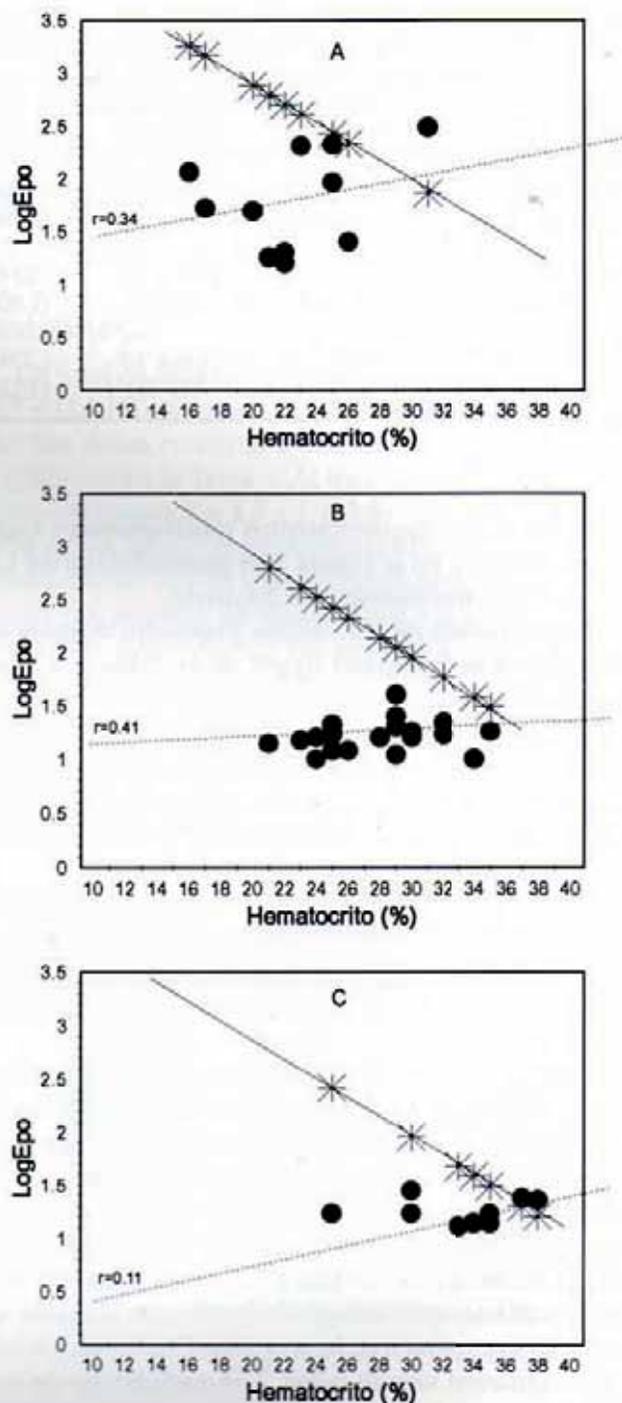


Figura 4.— Comparación entre valores observados y valores esperados de eritropoyetina. Se muestran los valores observados (●) y los esperados (\*) de Eritropoyetina, expresados en términos de logaritmo de EPO (LogEpo), y sus correspondientes curvas de regresión (— : LogEpo esperado; - - - : LogEpo observado), en tres etapas distintas de la evolución de la enfermedad: (A) Pretransfusional, en fallo renal; (B) Postransfusional, en fallo renal; (C) Período de recuperación. Sólo dos muestras en la etapa A y dos en la etapa C presentaron valores observados dentro de lo normal. El comportamiento de las curvas de regresión de los valores observados es contrario al de la curva correspondiente a los valores esperados, en las tres etapas.

greso, la intensidad de este déficit osciló de ligera a severa; después de la primera transfusión, y mientras persistió el fallo renal, los niveles de EPO llegaron,

invariablemente, a valores muy bajos; luego, a medida que se iba recuperando la función excretoria renal, fueron alcanzando niveles más elevados, pero sin llegar a la normalización. Este patrón de comportamiento en la última etapa de la enfermedad, poniendo en evidencia una falta de paralelismo entre los tiempos de recuperación de la función excretoria y de la función endocrina, fue similar al descrito por Lipkin y col.<sup>6</sup> y por Heidenreich y col.<sup>7</sup> en adultos con IRA.

La anemia hemolítica que presentan estos pacientes es fundamentalmente de tipo microangiopático, secundaria a la lesión traumática que sufren los hematíes en la microcirculación al atravesar zonas parcialmente ocluidas por agregados plaquetarios. Este modo de destrucción sería facilitado por varios mecanismos. Las células endoteliales alteradas (evento primario en el SUH), al expresar en su membrana multímeros anormales del factor von Willebrand, provocan la adhesión y posterior destrucción de los hematíes jóvenes, que tienen receptores para dichos multímeros. Esta fragmentación traumática de los hematíes se vería facilitada, además, por la existencia de otras alteraciones en la membrana eritrocitaria, ya sea por acción de enzimas bacterianas (fundamentalmente verotoxinas), por lipoperoxidación, o por otros mecanismos aún no del todo clarificados<sup>11-17</sup>. Así, es indudable que el grado de descenso de la hemoglobina (Hb) que presentan los pacientes al ingreso está directamente relacionado con la intensidad de la hemólisis intravascular existente. Pero, si bien queda todavía por establecerse el papel que podría jugar en la fisiopatogenia de la anemia la secreción inadecuada de EPO demostrada por nuestros resultados, se puede especular con la posibilidad de que la falta de una respuesta eritropoyética adecuada frente a la hemólisis severa contribuya a que estos niños alcancen niveles de Hb indicativos de transfusión más precozmente que si los mecanismos compensatorios habituales estuvieran indemnes. Además, la prolongación en el tiempo de esta deficiencia de EPO durante el período que dura el fallo renal, seguramente también contribuye a aumentar las necesidades transfusionales de estos pacientes. Nuestros resultados muestran claramente que, después de recibida la primera transfusión, la totalidad de los niños presentaron valores severamente disminuidos de EPO; por lo tanto, la persistencia de niveles bajos de Hb durante el curso de la enfermedad no debe ser atribuido únicamente al grado de hemólisis persistente, sino que la secreción inadecuada de EPO —secundaria tanto a la lesión renal como al efecto inhibitor de las transfusiones sobre la eritropoyesis<sup>9</sup>— probablemente represente un mecanismo significativo para la persistencia de la anemia. La experiencia de O'Brien y

col, obteniendo una rápida mejoría en los niveles de Hb circulante mediante el tratamiento empírico con rHuEPO (pues no realizaron dosaje de EPO circulante) en dos adultos con SUH inducido por quimioterapia combinada con Mitomicina y Tamoxifeno<sup>18</sup>, parece apoyar esta hipótesis.

En tres pacientes adultos con Púrpura Trombocitopénica Trombótica, una enfermedad fisiopatogénicamente relacionada con el SUH, Heidenreich y col. han comunicado niveles circulantes adecuados de EPO, aun en presencia de fallo renal agudo en uno de ellos.<sup>7</sup> Su sugerencia de que la hemólisis excesiva constituye un estímulo para la secreción de EPO, lo suficientemente intenso como para llegar a contrarrestar el efecto del fallo renal<sup>7</sup>, no es coincidente con los hallazgos del presente estudio en niños con SUH, una patología con igual mecanismo y similar grado de destrucción eritrocitaria intravascular. Además, la demostración de recuentos reticulocitarios inadecuadamente bajos en relación al grado de anemia existente al ingreso, en nuestros pacientes, puede interpretarse como un dato adicional reafirmatorio de la existencia de una respuesta eritropoyética inadecuada frente a la hemólisis.

La lesión en el SUH afecta a todos los elementos del riñón. Las alteraciones glomerulares son constantes, de grado y extensión variables, difusas o focales, y todos los elementos constitutivos del glomérulo pueden a su vez estar lesionados; durante la etapa aguda, son constantes las alteraciones de la pared capilar, los trombos de fibrina y la mesangiólisis; el intersticio peritubular presenta edema, congestión de la red capilar y hemorragias zonales<sup>16, 19-23</sup>. Como la síntesis de EPO se realiza en las células ubicadas en dicho intersticio<sup>24-26</sup>, la deficiencia que se observa al ingreso en estos pacientes debería atribuirse a la necrosis de éstas. Besarab y col. comunicaron el efecto de la enfermedad de base sobre los índices hematopoyéticos pre-transplante en sesenta y cinco pacientes con insuficiencia renal terminal, mostrando que en los pacientes con enfermedad tubulointersticial los valores eran similares a los que presentaban los pacientes anéfricos, e inferiores a los de las restantes patologías<sup>27</sup>. Podría entonces inferirse que la variabilidad observada en los niveles de EPO circulante al ingreso podría tener relación con la cantidad de túbulos afectados por la lesión primaria; sin embargo, en nuestro grupo de enfermos no pudimos encontrar correlación entre los niveles de EPO y el grado de insuficiencia renal (expresado ya sea por los valores de creatinina o por la duración del período de oligoanuria). Durante la fase de recuperación, el retardo en alcanzar valores adecuados de EPO, en relación al restablecimiento de la función excretoria, podría ser un índice de que el tiempo de recuperación

de las células intersticiales esté retardado en comparación con el de las células epiteliales tubulares<sup>6</sup>.

La demostración de una deficiencia de EPO en el SUH deja planteada la hipótesis de los beneficios de la eventual utilización de rHuEPO para disminuir el requerimiento transfusional y, consecuentemente, los riesgos y complicaciones inherentes a las transfusiones. De nuestros pacientes, ocho recibieron su primera transfusión durante las primeras 24 hs de internación, y los restantes a los 6 y 10 días, respectivamente; además, seis de los diez niños debieron ser transfundidos posteriormente (una o más veces). Teóricamente, la utilización de rHuEPO podría ser útil para evitar transfusiones en aquellos pacientes que no la requieran en los primeros días de internación, así como para disminuir el requerimiento transfusional posterior a la transfusión inicial, durante el período de deficiencia más severa de EPO. Esta reducción total o parcial del número de transfusiones recibidas disminuiría el rol jugado por el efecto inhibitorio de éstas sobre la secreción de EPO.

Sin embargo, antes de intentar su utilización terapéutica deberán evaluarse estrictamente los potenciales riesgos de su utilización en estos pacientes (fundamentalmente en lo referido a su efecto sobre la hipertensión arterial), y confrontarlos con los eventuales beneficios de minimizar la cantidad de transfusiones (fundamentalmente en lo referido a evitar la potencial transmisión de agentes infecciosos).

En conclusión, hemos constatado una síntesis inadecuada de EPO en niños con SUH, que podría jugar un papel fisiopatogénico de alguna importancia al agravar la severidad de la anemia determinada por el grado de hemólisis existente. Esta síntesis inadecuada se hace más intensa, durante la evolución de la enfermedad, al sumarse el efecto inhibitorio producido por las repetidas transfusiones recibidas. La potencial utilización de rHuEPO para disminuir el requerimiento transfusional en estos niños deberá ser cuidadosamente evaluada.

**Agradecimiento:** Deseamos agradecer a la Lic. Laura Marangunic por la realización del análisis estadístico del trabajo.

## RESUMEN

*Realizamos dosaje de eritropoyetina (EPO) sérica en niños con Síndrome Urémico-Hemolítico (SUH) para evaluar si sus niveles son adecuados. Se incluyeron diez pacientes que no habían sido aún transfundidos, realizando al ingreso y a los 7, 14, 21, 28 y 60 días de evolución, los siguientes controles: hemograma, reticulocitos, plaquetas, dosaje de EPO sérica, ferritina, ferremia, capacidad total y % de saturación de transferrina, ionograma, estado ácido-base, urea y creatinina. El análisis de los valores fue determinado, para cada paciente,*

*en las muestras de sangre correspondientes a tres etapas diferenciadas. A) Previo a la primera transfusión; B) Luego de la misma, y mientras persistiera el fallo renal (creatinina > 0,7 mg/dl); C) Fase de recuperación. Presentaron oligoanuria ocho pacientes, y seis necesitaron diálisis. Todos requirieron transfusiones: siete al ingreso, y los restantes a las 24 hs, 6 y 10 días de internación, respectivamente; seis niños necesitaron transfusiones adicionales poste-riormente; el promedio total fue de  $1,8 \pm 0,8$  (1-3) por niño.*

*El valor del cociente O/P (logaritmo de EPO observada/logaritmo de EPO previsto) al ingreso fue bajo ( $0,70 \pm 0,08$ ), disminuyó aún más en la etapa B ( $0,57 \pm 0,03$ ) y se elevó posteriormente, pero sin alcanzar valores normales ( $0,78 \pm 0,07$ ); los valores del Índice de Producción Reticulocitaria (recuento reticulocitario corregido/tiempo de maduración) siguieron un curso paralelo ( $0,74 \pm 0,14$ ,  $0,54 \pm 0,11$  y  $0,60 \pm 0,10$ , respectivamente). La correlación entre valores absolutos de EPO y hematocrito mostró un comportamiento opuesto al normal, mostrando valores positivos en las tres etapas ( $r: 0,53, 0,36$  y  $0,12$ , respectivamente). Al comparar los resultados observados con los esperados de EPO (en términos de LogEpo), 9 de las 11 (81,8%) muestras pretransfusionales presentaron valores inferiores a los esperados; en la segunda etapa todas las muestras estuvieron por debajo de lo normal; en fase de recuperación, la mayoría (77,8%) siguió mostrando valores bajos.*

*En conclusión, hemos demostrado una síntesis inadecuada de EPO en niños con SUH, no comunicada previamente, que podría jugar un papel fisiopatogénico de importancia al agravar la severidad de la anemia hemolítica existente; esta síntesis inadecuada se intensifica al sumarse el efecto inhibitorio secundario a las repetidas transfusiones recibidas. La potencial utilización terapéutica de EPO recombinante en estos niños deberá ser cuidadosamente evaluada.*

## BIBLIOGRAFIA

- Gasser C, Gauthier E, Steck A. Hemolytisch-uramische syndrome. *Schweiz Med. Wochenschr.* 85: 905-909, 1955.
- Gianantonio C, Vitaco M, Mendilaharsu F y col. Hemolytic uremic syndrome. *J. Pediatr.* 64: 478-491; 1964.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu J y col. Acute renal failure in infancy and childhood. *J Pediatr.* 61: 660-678; 1962.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F y col. The hemolytic-uremic syndrome. *Nephron* 1973; 11: 174-192.
- Nielsen OJ, Thaysen JH. Erythropoietin deficiency in acute renal failure. *Lancet* I: 624-625; 1989.
- Lipkin GW, Kendall RG, Russon LJ y col. Erythropoietin deficiency in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 5: 920-922; 1990.
- Heidenreich S, Rahn KH, Zidek W. Erythropoietin in thrombotic thrombocytopenic purpura and acute renal failure. *Clin Invest* 70: 142-147; 1992.
- Fernández V, Campbell M, Itscoff P y col. Déficit relativo de EPO endógena en anemia por IRA. *Nefrología* 12 (Supl. 2): 64 (Abstract) 1992.
- Smith CH, Schulman Y, Ando R y col. The suppression of hematopoiesis by transfusions. *Blood* 10: 707-711, 1955.
- Beguín Y, Yerna M, Loo M y col. Erythropoiesis in multiple myeloma: defective red cell production due to

- inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol* 82: 648-653, 1992.
11. Rose PE, Clark AJB. Haematology of the haemolytic uraemic syndrome. *Blood Rev.* 3: 136-140, 1989.
  12. Sugihara K, Sugihara T, Mohandas N y col. Thrombospondin mediates adherence of CD36<sup>+</sup> sickle reticulocytes to endothelial cells. *Blood* 80: 2634-2642, 1992.
  13. Aguirre F, Facorro G, De Paoli T y col. Viscoelasticidad y lipoperoxidación de la membrana de hematias en pacientes con Síndrome Urémico Hemolítico (SUH). *Medicina* 52: 424 (Resumen); 1992.
  14. Wick TM, Moake JL, Udden MM y col. Unusually large von Willebrand factor multimers preferentially promote young sickle and non-sickle young erythrocyte adhesion to endothelial cells. *Am J Hematol*; 42: 284-292; 1993.
  15. Moake JL. Haemolytic-uraemic syndrome: basic science. *Lancet* 343: 393-397; 1994.
  16. Exeni R, López E, Devoto S y col. Síndrome urémico hemolítico. *Arch Arg Pediatr*; 92: 296-313, 1994.
  17. Bitzan M, Richardson S, Huang C y col. Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from *Escherichia coli* bind to P blood group antigens of human erythrocytes in vitro. *Inf. Immun.* 62: 3337-3347; 1994.
  18. O'Brien MER, Casey S, Treleaven J y col. Use of erythropoietin in the management of the haemolytic uraemic syndrome induced by Mitomycin C/Tamoxifen. *Eur J Cancer* 30A: 894-895, 1994.
  19. De Chadaverian JP, Kaplan BS. The hemolytic-uremic syndrome of childhood. *Persp. Pediatr. Pathol* 4: 465-478, 1978.
  20. Churg J. Coagulation and the kidney. En Churg J, Spargo BH, Mostofi FK (eds): **Kidney disease: present status**. Williams and Wilkins Co., p 140-161, 1979.
  21. Spargo BH, Seymour AF, Ordoñez NG. Hemolytic-uremic syndrome. En Spargo BH, Seymour AF, Ordoñez NG (eds): **Renal biopsy with diagnostic and therapeutic implications**. J. Willey & Sons p. 266-290; 1980.
  22. Habib R. Syndrome hémolytique et urémique. En Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M (eds): **Néphrologie pédiatrique**. Flammarion p. 401-413, 1983.
  23. Richardson SE, Karmali MA, Becker LE y col. The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verotoxin-producing *E. coli* infections. *Hum Pathol* 19: 1102-1108, 1988.
  24. Schuster SJ, Wilson JH, Erslev AJ y col. Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. *Blood*; 70: 316-318, 1987.
  25. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridization. *Blood* 71: 524-527, 1988.
  26. Semenza GL. Regulation of erythropoietin production. New insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 8: 863-884, 1994.
  27. Besarab A, Caro J, Jarrell BE y col. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Intern.* 32: 526-536, 1987.