

Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica

A. Sánchez Casajús*

Introducción

Desde los primeros estudios de la insuficiencia renal ha llamado la atención la presencia de la intensa palidez de estos enfermos junto con un hematocrito y hemoglobina disminuidos, así como la gran frecuencia de hemorragias que en un tanto por ciento muy elevado han llegado a ser causa directa de la muerte del enfermo. Todo ello, junto a ciertas alteraciones observadas en el hemograma de estos pacientes y la mayor sensibilidad hacia las infecciones, han llevado a lo largo de los años a un minucioso estudio de los problemas hematológicos.

Los estudios iniciales fueron enriqueciéndose, por una parte, ante el perfeccionamiento de las técnicas y tests necesarios para la investigación y, por otra parte, debido al advenimiento de las técnicas de diálisis que han servido no sólo para mejorar la sintomatología sino para plantear nuevas cuestiones y aclarar de alguna manera la etiología de dichas alteraciones.

En la revisión bibliográfica que hemos efectuado, hemos dividido el estudio en tres apartados: anemia, leucocitos y coagulación, concediéndoles una mayor o menor extensión en relación a la importancia práctica de su patología y al número de investigaciones y aportaciones bibliográficas. En cada uno de los apartados hemos tratado de exponer y explicar su fisiopatología, el papel de las posibles "toxinas" urémicas, los cambios surgidos con las técnicas de diálisis y, finalmente, las distintas tendencias terapéuticas especialmente en el caso de la anemia.

Esperamos que con todo ello habremos podido contribuir, si no a clarificar este problema, al menos a señalar la complejidad e interés que entraña las alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal crónica y dejar constancia de la importancia de entender al enfermo como un solo organismo cuyas funciones son interdependientes.

Anemia

La anemia es una consecuencia inevitable de la insuficiencia renal crónica, si bien no ha podido demostrarse una relación lineal entre función renal e intensidad

de la anemia, la cual se pone en evidencia cuando la función renal se reduce por debajo del 50 %¹⁹, y si bien puede ser leve en las etapas iniciales, habitualmente aumenta la intensidad con la progresión de la nefropatía.

Dicha anemia es normocrómica y normocítica coincidente con un estado normoproliferativo de la médula ósea, pudiendo mostrarse los hematíes ocasionalmente densos, deformados, exhibiendo espículas "en casco", etcétera, que no tienen ninguna significación patológica aunque se supone pueden deberse a interferencias tóxicas en la estructura de la membrana.

Su etiología es multifactorial y se ha observado que es más frecuente en pacientes anéfricos, lo que hizo suponer que su causa podría estar en relación con un defecto hormonal primario²⁴.

Los factores que juegan un papel preponderante en su etiología podrían resumirse en: a) inadecuada producción de eritropoyetina (Ep) relativa a la demanda incrementada producida por la anemia, b) inhibidores de la síntesis de hem, c) acortamiento de la vida media de los hematíes. A todo ello puede sumarse un déficit de factores necesarios para la producción y/o maduración de los hematíes.

La eritropoyetina es una glicoproteína que acelera la diferenciación de las células rojas a eritroblastos, acelerando su maduración al mismo tiempo que actúa favoreciendo las síntesis de hem posiblemente a través de un efecto liberador de la enzima aminolevulinisintetasa³⁵.

Jacobson y cols.²⁸ fueron los primeros en evidenciar la participación del riñón en la producción de eritropoyetina y control de la eritropoyesis. Si bien en un principio no estaba claro si esta hormona era sintetizada en el riñón o si este órgano producía una enzima activadora de un sustrato plasmático¹⁶ cuyo estímulo sería la hipoxia local. Hoy puede decirse que la producción de hematíes está controlada por la Ep a través de un mecanismo feed-back entre riñón y médula ósea estando determinada la producción de la hormona por la relación entre requerimientos y suministro de oxígeno tisular³⁰ (fig. 1). Es decir, que la Ep activa se formaría por la interacción entre un factor renal eritropoyético (FRE) que se han podido encontrar tanto en corteza como médula, y una globulina plasmática a semejanza de lo requerido para la formación de renina-angiotensina⁶⁰ (fig. 2). Algunos autores, sin embargo, han publicado estudios que evidencian Ep activa secretada directamente por el riñón¹⁵. Aunque se ha demos-

* Sección de Nefrología (Servicio de Medicina Interna) Residencia Sanitaria "Antonio Coello Cuadrado". Logroño.

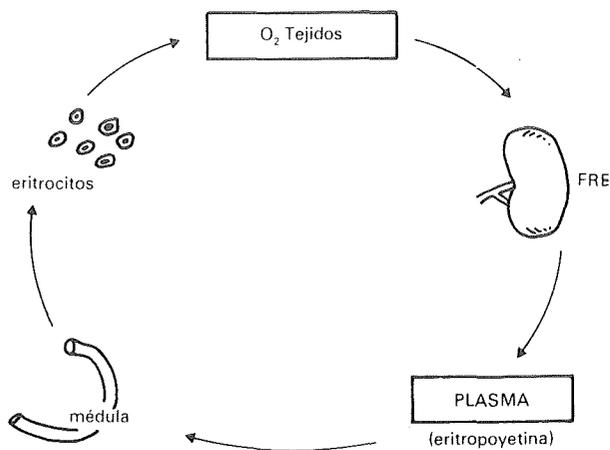


Fig. 1.—Esquema de la maduración de eritrocitos a partir del factor renal eritropoyético (FRE) y un factor del plasma para formar eritropoyetina, dependiendo del oxígeno tisular.

trado experimentalmente la producción extrarrenal de Ep³¹, todos los autores están de acuerdo en que la disminución en la producción de eritropoyetina por el riñón enfermo es el factor más importante en la anemia de la insuficiencia renal³⁵ teniendo en cuenta que en este estado las demandas de hematíes están incrementadas por las razones que posteriormente comentaremos y que quizá explique, en los estudios efectuados con radioinmunoensayo, que los niveles séricos de Ep son más altos en la anemia con insuficiencia renal que en sujetos normales²², por lo que podría hablarse de una disminución relativa de esta hormona junto con una inhibición de la respuesta a la eritropoyetina.

A este estado de carencia, absoluta o relativa, de eritropoyetina hay que sumar la depresión de la médula ósea producida por la retención de productos "tóxicos" en la uremia, todo ello exacerbado por un déficit de factores necesarios, como el hierro, ácido fólico, histidina, piridoxina, etc.⁵⁹.

La médula ósea suele aparecer como normo o hipocelular en su serie eritroide y en fases más avanzadas de la enfermedad puede aparecer una supresión normoblástica, si bien hay que recalcar que los hallazgos pueden variar dependiendo de la región de la que se toma las muestras, ya que pueden encontrarse áreas hipercelulares adyacentes a otras hipocelulares⁴.

Los inhibidores de la síntesis de hem se han señalado igualmente como posibles mecanismos de la anemia. Fisher y cols.²¹ pudieron demostrar un inhibidor de la hemosíntesis en plasma de enfermos con insuficiencia renal.

La deficiencia de hierro puede producirse secundariamente a pérdidas repetidas de sangre (muestras para análisis, dializadores, trastornos plaquetarios, hemolisis, etc.). Para Edwards¹³ y Comptý⁶ estaría producida por una carencia secundaria a una dieta empobrecida, y para otros autores³² se relacionaría con una defectuosa absorción intestinal de hierro en estos enfermos preferentemente si estaban medicados con hidróxido de aluminio, como es habitual, lo que incrementaría el contenido de fosfatos en intestino. También ha podido observarse que en los enfermos con insuficiencia renal, la incorporación del hierro a los hematíes está claramente disminuida^{17, 33}.

Para valorar los depósitos de hierro, la forma más utilizada es la punción periódica de la médula ósea,

aunque presenta ciertas limitaciones por ser un método semicuantitativo y subjetivo que sólo valora el hierro depositado en el sistema reticuloendotelial. En los últimos tiempos se ha visto que la concentración de ferritina es el índice más fiel de las reservas de hierro en médula y que existe una estricta relación entre ambos datos, lo que ha hecho valorarlo como uno de los parámetros más fidedignos. Las técnicas habituales de sideremia, capacidad de fijación o índice de saturación de la transferencia y la ferrocínética han resultado totalmente ineficaces para esclarecer este problema debido a la complejidad de la anemia en estos enfermos³.

La histidina, aminoácido esencial, se ha demostrado indispensable en nuestro organismo para la hematopoyesis así como se ha corroborado por diversos autores que en la insuficiencia renal crónica, especialmente en los pacientes sometidos a un programa de hemodiálisis periódica, la histidina plasmática está disminuida, valorándolo como un factor a tener en cuenta en la anemia de estos pacientes²⁵.

La hemólisis y el acortamiento de la vida media de los hematíes juegan un papel variable en la producción de la anemia de la insuficiencia renal⁴⁸. La reticulocito-

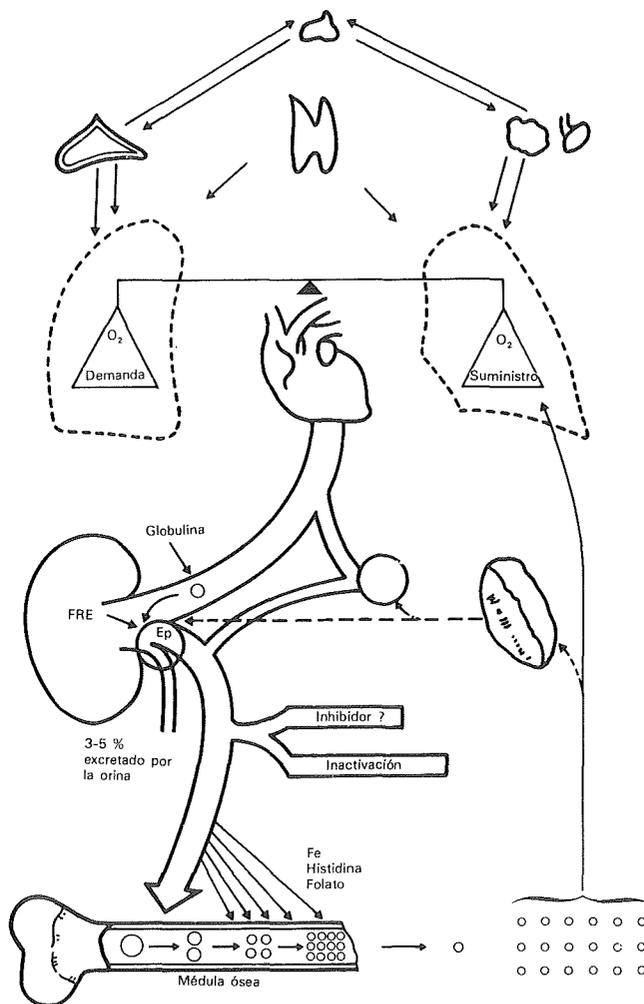


Fig. 2.—Modificación del esquema de Lange RD y Pavlovic VK, reproducido en "Progress in hematology". Grune & Stratton Inc. New York. Representación esquemática de la producción y acción de la eritropoyetina (Ep) principalmente a partir del riñón (salvo un 10% y regulado por el equilibrio demanda/suministro de oxígeno).

sis es generalmente baja a pesar de la anemia severa que llegan a presentar estos enfermos ⁴⁹. En las distintas publicaciones sobre este tema se ha demostrado que el acortamiento de la vida media no se debe a un factor intrínseco del hematíe sino a factores extracorpúsculares como lo demuestra la normal supervivencia de hematíes de urémico en individuos sanos y la disminución de la misma en el hematíe sano incorporado al urémico ¹⁰.

El acortamiento de la vida media demostrado por Emerson y confirmado por otros ^{7,33} tiene una relación inversamente proporcional al grado de insuficiencia renal y uremia preferentemente cuando ésta es mayor de 150 mg% o existe hipertensión arterial maligna. La hemólisis ha querido explicarse por algunos autores como secundaria a un defecto de la glucólisis, al mecanismo de transporte de cationes o a la acidosis ⁵⁷, al encontrarse niveles aumentados de esteres de fosfatos orgánicos en los eritrocitos de estos pacientes lo que se ha relacionado con la elevación de los niveles de ATP y 2,3 difosfoglicerato que afectaría a la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno con desviación a la derecha de la curva de disociación ².

La anemia hemolítica microangiopática que ocasionalmente aparece en la uremia es un fenómeno adicional en relación con el depósito de fibrina en la microcirculación ³⁶.

Desde que en 1925 Beecher encontró una tasa elevada de fenoles en la uremia se ha supuesto que éstos podían ser la causa de la anemia al demostrar "in vitro" que inhibe la salida de sodio de los eritrocitos aumentando la entrada de fósforo ⁵⁷.

Con la utilización de la hemodiálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica pudo observarse que, si bien podían mejorarse la mayoría de los fenómenos hematológicos asociados a la uremia y se eliminaban inhibidores de la hematopoyesis, también se añadían nuevas complicaciones, como era la pérdida de sangre, más importante que lo sospechado, y la eliminación de sustancias, como folato, histidina, etc., necesarias para la maduración de los hematíes. El aumento de eritropoyetina postdiálisis ^{17,34} con mejoría del hematocrito, hemoglobina y número de hematíes hizo pensar en la eliminación de sustancias tóxicas por este método. Finalmente, se ha observado que durante la diálisis ocurren unos cambios con aumento de pH y disminución de fosfato que causarían una desviación hacia la izquierda en la curva de disociación de la hemoglobina que, alterando el metabolismo de hematíes, incidiría en su supervivencia ¹.

En cuanto al tratamiento de la anemia, se ha comprobado que un número elevado de pacientes, incluso los que están en hemodiálisis, requieren múltiples transfusiones ²². Sin embargo, dada la frecuencia de hepatitis y hemosiderosis la transfusión se reserva únicamente en casos de anemia sintomática o gran pérdida de sangre.

Los andrógenos, que ya fueron utilizados con éxito para tratar las anemias hipoplásicas ¹⁴, al incrementar la actividad de la eritropoyetina ²³, se incorporaron por esta razón al tratamiento de las anemias en la insuficiencia renal. En los artículos iniciales se utilizó la testosterona observando un aumento del hematocrito en un alto porcentaje pero con una alta incidencia de efectos secundarios entre los que destacaba la ictericia colestática, hirsutismo y priapismo ^{50,54}.

De todos los andrógenos utilizados (fluoximetazona, oximetazona, etc.) ⁹ se hizo notorio la potente eficacia

del decanato de nandralona, en dosis de 100-200 mg a la semana, que para algunos autores tiene su mayor respuesta alrededor de los 5 meses después del inicio del tratamiento ²² y han demostrado una frecuencia baja de toxicidad, si bien se ha señalado un incremento de los triglicéridos que le hace ser un factor a valorar ante la tendencia a la aterosclerosis que presentan estos enfermos ⁴³. En cuanto a los efectos colaterales de los andrógenos en general, se ha observado una relación significativa con el carcinoma hepático ²⁰, priapismo e impotencia permanente ⁵⁶.

Debido a las pérdidas de sangre que tanto por hemorragia como consecuencia de punciones, extracciones repetidas o diálisis, llega a ser muy importante en estos pacientes, la mayoría de los autores son partidarios de administrar hierro a dosis suficientes (en general oscila entre 180-250 mg día por vía oral y 100 mg cada 15 ó 30 días por vía endovenosa) y durante un tiempo suficiente que, si bien está en dependencia con los depósitos férricos, suele ser superior a 6 meses. Debido a la observación de que la vía oral es bien tolerada y su absorción suficiente junto con la menor frecuencia de hemosiderosis en relación con la hallada con la utilización de hierro dextrano por vía intravenosa, en general suele preferirse la vía enteral, consiguiéndose con cualquiera de ellos una elevación en el hematocrito y hemoglobina en la mayoría de los enfermos. La discusión de los diversos autores que han publicado sus experiencias ^{13,32,55} estriba en la conveniencia de dar andrógenos junto con el hierro o únicamente utilizar una de las dos terapéuticas, ya que, como hemos expuesto anteriormente, los efectos colaterales de los andrógenos no podemos soslayarlos.

Por último, y dado que el riñón enfermo sigue produciendo una cierta cantidad de eritropoyetina, no se aconseja la nefrectomía, ya que a pesar del tratamiento, en los enfermos anéfricos, los resultados beneficiosos son prácticamente nulos aumentando los requerimientos de sangre ^{22,31} en relación a los enfermos que conservan los riñones.

Leucocitos

Los estudios sobre las alteraciones de los leucocitos son escasos, tal vez debido a la falta de especificidad y a que las alteraciones como causa o efecto de la insuficiencia renal son más frecuentes en el fracaso renal agudo. En la insuficiencia renal crónica puede estar presente una leucocitosis y neutrofilia dependiendo de la naturaleza de la nefropatía así como de su severidad y cronicidad.

El estudio de la médula ósea muestra un número normal de neutrófilos y en sangre periférica puede aparecer una hipersegmentación.

La insuficiencia renal conduce a una susceptibilidad hacia las infecciones debido a los cambios producidos en la función leucocitaria, principalmente a la disminución de la quimotaxis y a la disminución de la respuesta linfocitaria ¹⁹.

En investigaciones realizadas sobre leucocitos durante la hemodiálisis se ha observado que a los pocos minutos del comienzo se produce una brusca aunque pasajera disminución de neutrófilos y monocitos que se ha relacionado con el contacto que sufre la sangre con la membrana de diálisis, lo cual conllevará a la producción de una sustancia que produciría un trasvase del pool de granulocitos fuera de la circulación.

AGREGACION PLAQUETARIA

TDM = Hembra de 34 años
 IRC = Insuficiencia renal crónica
 DP = Diálisis peritoneal
 RA = Hemodiálisis

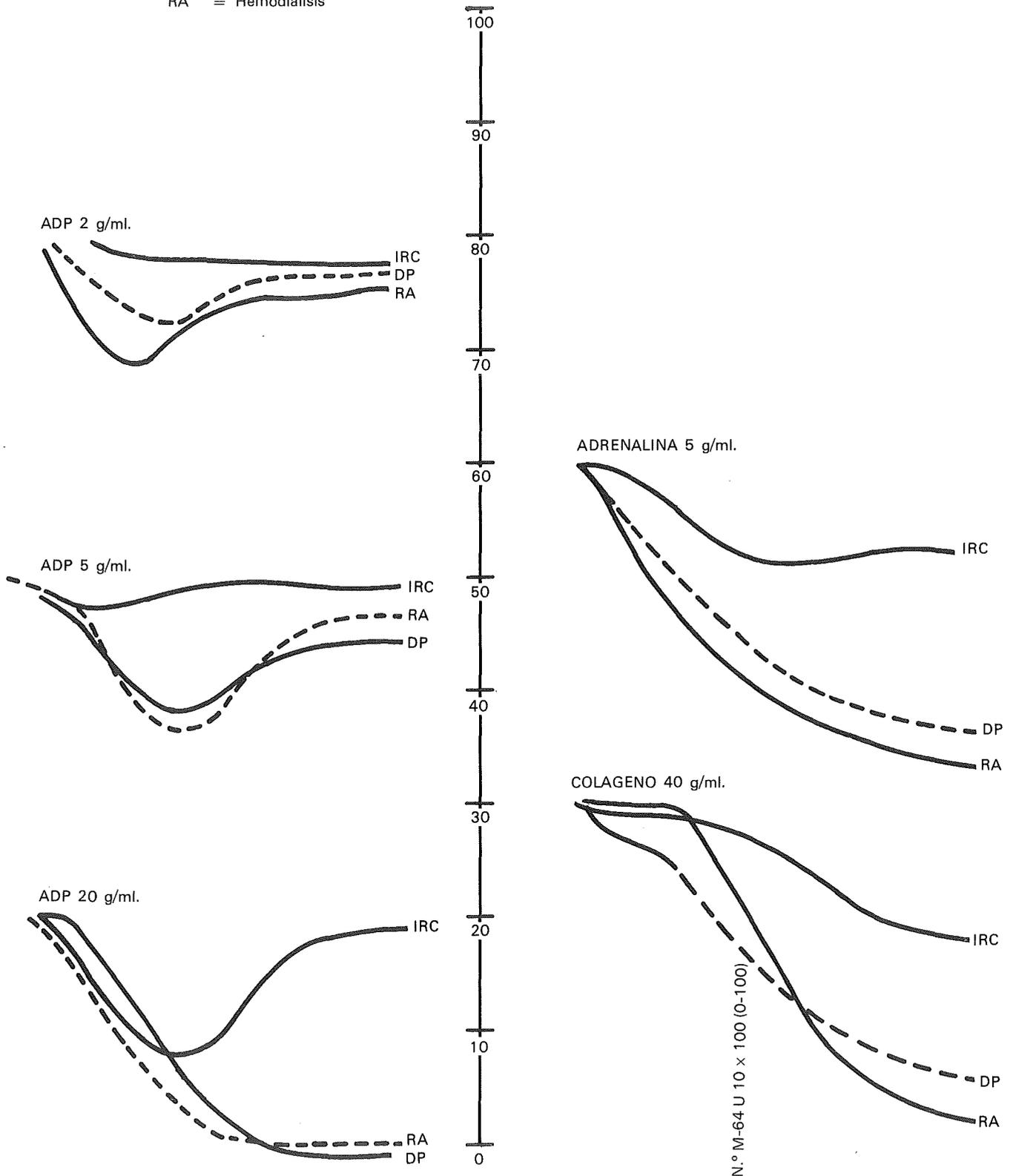


Fig. 3.—Agregación plaquetar en una paciente de 34 años con insuficiencia renal crónica, observándose una nula o escasa agregación con distintos inductores antes del tratamiento (IRC) y su mejoría después de diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis (RA), si bien con inductor ADP a pequeñas y medianas concentraciones continúan presentándose curvas de desagregación, patológicas, intensas y frecuentes.

Hemostasia

La aparición de una diatesis hemorrágica como complicación importante y frecuente en la insuficiencia renal crónica ha sido descrita desde antiguo ⁴⁴. Su frecuencia es difícil de establecer ya que las observaciones publicadas en la literatura no son homogéneas y raramente se hace distinción entre insuficiencia renal crónica o aguda. Igualmente es imposible establecer la frecuencia de localización de estas hemorragias si bien hay coincidencia en admitir que las digestivas son las más comunes.

Han sido diversas las causas de hemorragia que se han publicado: trombocitopenia ⁵⁸, alteración plaquetar funcional cualitativa ^{5,58}, así como la combinación de defectos de la función plaquetar y factores de coagulación ⁸. Durante los últimos años, los avances en el conocimiento de la fisiología y bioquímica plaquetar y los tests más sensibles de función plaquetar ^{27, 37, 39, 46} han coincidido en atribuir a una trombopatía la causa de la hemorragia en la anemia incluso cuando el número de plaquetas es normal, si bien se ha visto que existe una tendencia a la trombopenia en la décima parte de las insuficiencias crónicas quizá producida por una causa mecánica ^{53, 54}.

Desde que Stewart y Castaldi ⁵⁴ observaron que las alteraciones plaquetares mejoraban después de la diálisis se pensó que la causa de la trombopatía sería un defecto bioquímico producido por al menos uno de los componentes dializables ⁴¹. Como posible factor se estudió la correlación con la urea y creatinina sin que los resultados fueran esclarecedores ⁵. Desde que en 1970 Horowitz publicó altas concentraciones de ácido guanidinsuccínico en estos pacientes ²⁸ han sido numerosas las publicaciones que han demostrado sus efectos en la producción de alteraciones de la coagulación ^{38, 40}. Asimismo, los niveles sanguíneos de fenol e hidroxifenolacético se han hallado igualmente elevados en estos pacientes, lo que conlleva la producción de anomalías plaquetares ⁵².

Desde 1970 se puso de manifiesto que la diálisis, tanto peritoneal como hemodiálisis, mejoraba el número de plaquetas y función plaquetar corrigiendo toda evidencia clínica de hemorragia ^{5, 39, 54}, si bien no era capaz de restaurar completamente la hemostasia, ya fuera por la depleción de alguna sustancia dializable necesaria para la hemostasia normal ⁵⁴, contacto de sangre con superficies extrañas, shunt arterio-venoso, captación plaquetar por el celofán del coil, etc. ⁵⁸.

Los resultados obtenidos demostraron que con diálisis repetidas especialmente tres veces por semana, la mejoría era mayor y coincidía con la disminución de los niveles de ácido guanidinsuccínico y compuestos fenólicos ^{5, 39, 41, 52}.

Los resultados obtenidos demostraron que con diálisis repetidas especialmente tres veces por semana, la mejoría era mayor y coincidía con la disminución de los niveles de ácido guanidinsuccínico y compuestos fenólicos ^{5, 39, 41, 52}.

Agregación plaquetar

Caen en 1962 y posteriormente otros ^{5, 27, 47} evidenciaron que la agregación en respuesta a ADP era defectuosa, probablemente por estar alterada la fase de inducción secundaria a alteración de los receptores de la membrana plaquetar, lo que alteraría finalmente la fase de liberación. Los diversos autores que han estudiado este problema han obtenido resultados dispares, que a nuestro juicio es debido a los diferentes tests utilizados y a los diversos inductores de la agregación y

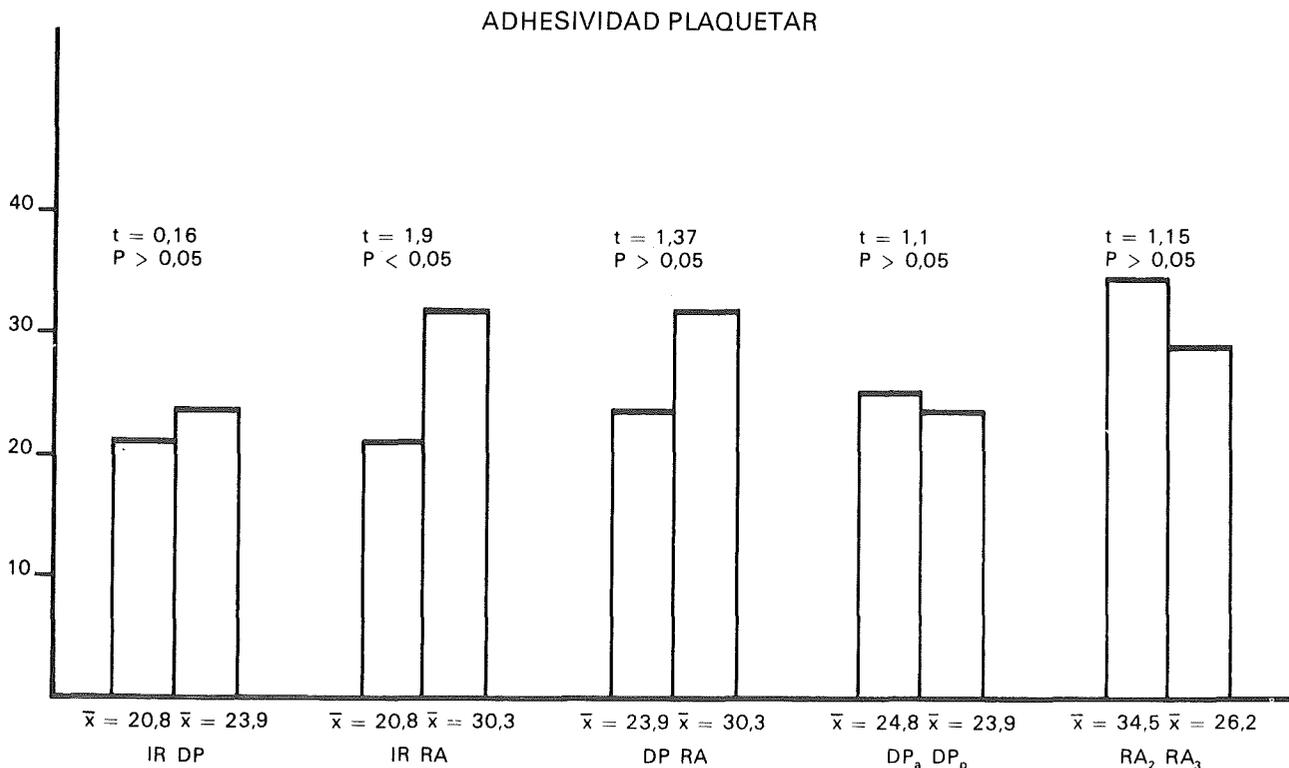


Fig. 4.—Se expone la adhesividad plaquetar en % y se relacionan las diferencias encontradas antes y después de diálisis peritoneal (IR-DP), antes y después de hemodiálisis (IR-RA), después de diálisis peritoneal en sesiones aisladas o en programas periódicos (DP_a-DP_p) y con hemodiálisis a dos y tres sesiones semanales (RA₂-RA₃), encontrando una escasa adhesividad en la IRC y una gran mejoría tras la hemodiálisis.

dosis utilizados, siendo mejor la respuesta con ADP a bajas concentraciones y colágeno⁴⁵.

Asimismo, pudo observarse que la alteración de la agregación se corrigió al menos parcialmente mediante diálisis^{5, 38, 39, 41, 44, 54}, ya fuera debido a que se dializaban las sustancias tóxicas responsables o porque las plaque-

tas, en su paso a través del circuito extracorpóreo, liberan sustancias agregantes inducidas "por contacto"²⁹ (fig. 3).

Adhesividad plaquetar

Diversos autores han coincidido al afirmar que la adhesividad plaquetar está disminuida en un 80-90 % de los pacientes en la insuficiencia renal crónica^{5, 38, 46, 47}, si bien es más frecuente en los pacientes que presentan una hemorragia evidente⁵ y en estrecha relación con los niveles de urea³⁷ y creatinina³⁸. Esta disminución de la adhesividad es el eslabón o causa fundamental de la tendencia hemorrágica de estos pacientes.

La utilización de diálisis, preferentemente hemodiálisis en sesiones repetidas, tiene un efecto rápido en la casi totalidad de los pacientes^{38, 39, 54}, que se ha puesto en relación a cambios en la viscosidad sanguínea producida tras la diálisis.

Factor 3 plaquetar

La liberación y disponibilidad del Factor 3 Plaquetar (F-3-P) es uno de los eslabones dentro del funcionamiento plaquetar con mayor significado dentro de la dinámica intracelular. Las más anticipadas publicaciones coinciden en afirmar una afectación en alrededor del 75 % de los casos quedando la otra cuarta parte en los niveles bajos de la normalidad^{5, 39, 54}. Igualmente ha podido concretarse que si bien el F-3-P intraplaquetario es normal, las plaquetas de los pacientes urémicos son incapaces de liberarlo.

Al igual que con el mecanismo de la agregación, los autores relacionan presencia de sustancias "tóxicas" como responsables directos de la inhibición del Factor 3 Plaquetar.

El efecto producido por la diálisis es una corrección paralela de la sintomatología clínica y de la tendencia a la normalización de la liberación del F-3-P (fig. 5), quedando demostrada la intensa respuesta producida aumentando el ritmo de hemodiálisis, lo que le hace ser un importante factor en el estudio y valoración de la eficacia de la diálisis y eliminación de moléculas tóxicas de medio peso molecular⁴⁵.

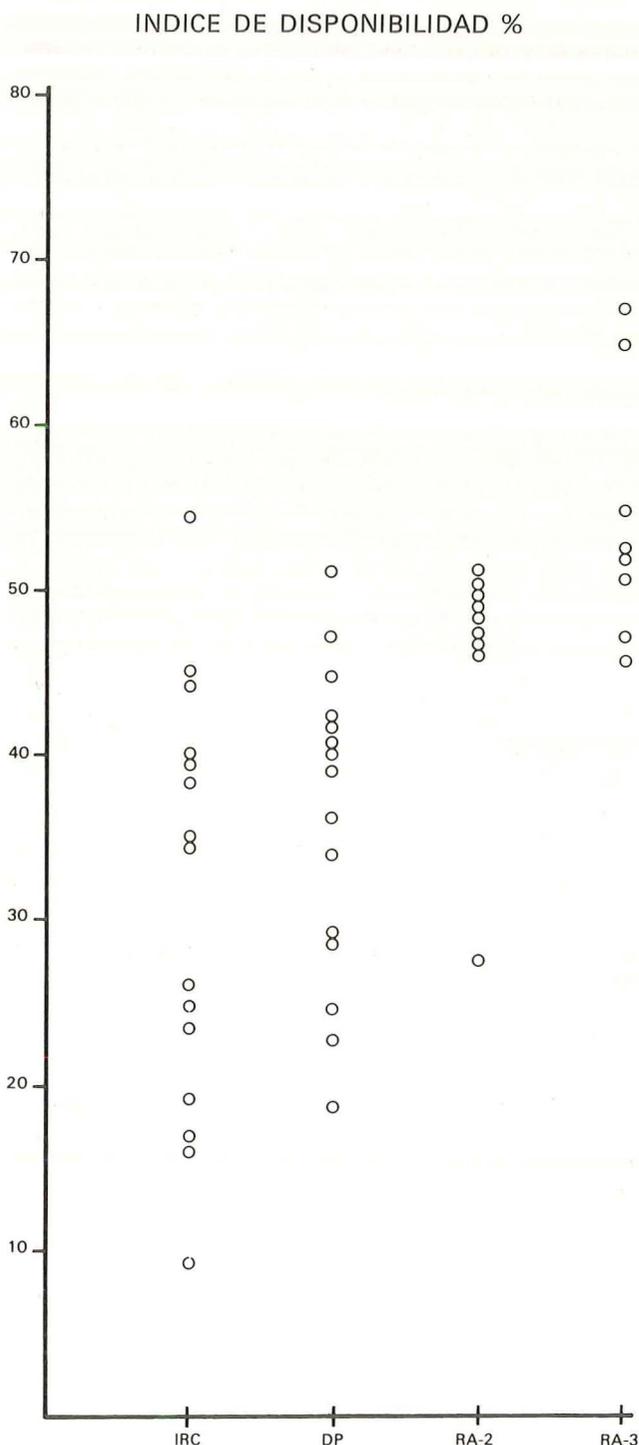


Fig. 5.—Índice de disponibilidad del F-3-P, observándose una mayor disponibilidad con hemodiálisis, especialmente durante tres sesiones semanales (RA-3). Las diferencias entre antes (IRC) y después (DP) de diálisis peritoneal no son significativas. Asimismo puede observarse una gran dispersión de resultados en estos dos grupos.

Bibliografía

- Bellingam AJ, Detter JC, Lenfant C. *Regulatory mechanisms of hemoglobin-oxygen affinity in acidosis and alkalosis.* J Clin Invest. 50, 700, 1971.
- Benesch R, Benesch RF, Yu CI. *Reciprocal binding of oxygen and diphosphoglycerate by human hemoglobin.* Proc Natl Acad Sci. 59, 526, 1968.
- Brozobich B, Cattel WT, Cottrall MF, Gwyther MM, McMillan JN, Malpas JS, Salisbury A, Trott MG. *Iron metabolism in patients undergoing regular dialysis therapy.* Brit Med J. 1, 695, 1971.
- Callen IR, Limarzi LR. *Blood and bone marrow studies in renal disease.* Amer J Med Clin Path. 20, 3, 1950.
- Castaldi PA, Rozemberg MC, Stewart JH. *The bleeding disorder of uraemia. A quantitative platelet defect.* Lancet 2, 66, 1966.
- Compy CM, McDade D, Kaye M. *Anaemia and iron requirements of patients treated by maintenance haemodialysis.* Trans Am Soc Art Int Org. 14, 426, 1968.

7. Chaplin H Jr, Mollison PL. *Red cell life span in nephritis and in hepatic cirrhosis*. Clin Sci. 12, 851, 1953.
8. Cheney K, Bonnin JA. *Haemorrhage platelet dysfunction and other coagulation defects in uraemia*. Brit J Haemat. 8, 215, 1962.
9. Davies M, Muckle TJ, Case LLS, Smith A, Webster D, Kerr DNS. *Oxymetalone in the treatment of anaemia in chronic renal failure*. Brit J Urol. 44, 387, 1972.
10. Desforges JF, Dawson JP. *The anemia of renal failure*. Arch Intern Med. 101, 326, 1958.
11. Desforges JF. *The role of hemodialysis in the hematology disorders of uremia*. Kidney Int Supp. 2, 123, 1975.
12. Deforges JF. *Anemia in uremia*. Arch Inter Med. 126, 808, 1970.
13. Edwards MS, Pegrum GD, Curtis JR. *Iron therapy in patients on maintenance haemodialysis*. Lancet 2, 491, 1970.
14. Eknoyan G, Wacksman SJ, Glueck HI, Will JJ. *Platelet function in renal failure*. N Eng J Med. 280, 677, 1967.
15. Erslev AJ. *In vitro production of erythropoietin by kidneys perfused with a serum-free solution*. Bood 4, 77, 1974.
16. Erslev AJ. *Renal biogenesis of erythropoietin*. Amer J Med. 58, 25, 1975.
17. Eschbach JW, Funk D, Adamson J, Kun I, Scribner BH, Finch CA. *Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis*. New Eng J Med. 276, 653-8, 1967.
18. Eschbach JW, Adamson JW, Cook JD. *Disorders of red blood cell production in uremia*. Arch Inter Med. 126, 812-15, 1970.
19. Eschbach JW, Harker LA, Dale DC. *The hematological consequences of renal failure*. En "The Kidney". 1522. Sanders WB Company, Philadelphia, 1976.
20. Farrell GC, Joshua DE, Uren RF, Baild PJ, Perkins KW, Kronenberg H. *Androgen - induced hepatoma*. Lancet 1, 430-2, 1975.
21. Fisher JW, Lertora JLL, Lindholm DD. *Erythropoietin production and inhibitors in serum in the anemia of uremia*. Proc, Clin Dial Transplant Forum. 3, 22-32, 1973.
22. Fisher JW, Ohno Y, Barona J, Martínez M, Rege AB. *Role of erythropoiesis and inhibitors of erythropoiesis in the anemia of renal insufficiency*. Dialysis and Transplantation 7, 5, 472-81, 1978.
23. Fried W, Gurney CW. *The erythropoietic stimulating effect of androgens*. Ann NY Acad Sci. 149, 356-65, 1968.
24. Fried W, Jonasson O, Lang G, Schwartz F. *The hematologic effect of androgen in uremic patients*. Ann Inter Med. 79, 823-7, 1973.
25. Giordano C. *Histidine for treatment of uraemic anaemia*. Brit Med J. 4, 714-16, 1973.
26. Hampers CL, Streiff R, Nathan D. *Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis*. New Eng J Med. 276, 551-4, 1967.
27. Hardisty RM, Dormandi KN, Hutton RA. *Thrombasthenia: studies on three cases*. Brit J Haematol. 10, 371, 1964.
28. Horowitz HI, Stein IM, Cohen DD, Withe JG. *Further studies on the platelet-inhibiting effects of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding*. Amer J Med. 49, 336, 1970.
- 28b. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. *Role of the kidney in erythropoiesis*. Nature 179, 633, 1957.
29. Kendall AG, Lowenstein L, Morgan RO. *Hemorrhagic diathesis in renal disease*. Cand Med Ass J. 85, 405, 1961.
30. Krantz SN, Jacobson LO. *Erythropoietin and the regulation of erythropoiesis*. Univ Chicago Press, Chicago 1970, pp 1-330.
31. Laurent C, Wittek M, Vereerstraeteen P, Tousaint C, Naets JP. *Red cells life span, splenic sequestration and transfusion requirements in chronic renal failure treated by hemodialysis. Effects of bilateral nephrectomy*. Clinical Nephrology 2, 1, 35-40, 1974.
32. Lawson DH, Boddy K, King PC, Linton AL, Will G. *Iron metabolism in patients with chronic renal failure on regular dialysis treatment*. Clin Sci. 41, 345-51, 1971.
33. Loge JP, Lange RD, Moore CV. *Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency*. Amer J Med. 24, 4-18, 1958.
34. Mann DL, Donati RM, Gallagher NI. *Erythropoietin assay and ferrokinetic measurements in anemic uremic patients*. JAMA 194, 1.321-2, 1970.
35. Naets JP. *Hematologic disorders in renal failure*. Nephron 14, 181, 1975.
36. Penington DG, Kinkaid-Smith P. *Anemia in renal failure*. Brit Med Bull. 27, 136, 1971.
37. Praga C, Cortellaro M, Brancaccio D. *L'adesività piastrinica negli uremici*. Haemat Lat (Milano) 10, 179, 1967.
38. Praga C, Brancaccio D, Redaelli B, Pogliani E, Della Grazia M. *Les troubles de l'hémostase et de la coagulation chez les malades en dialyse chronique*. Actualités Néphrologiques Hôp Necker 1968.
39. Rabiner SF, Hrodek O. *Platelet factor 3 in normal subjects and patients with renal failure*. J Clin Inves. 47, 901, 1968.
40. Rabiner SF, Molinas F. *The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopathy and defective platelet aggregation of patients with renal failure*. Amed J Med. 49, 346, 1970.
41. Rabiner SF. *The effect of dialysis on platelet function of patient with renal failure*. Ann. NY Acad Sci. 234, 1975.
42. Rath CHE, Mailliard JA, Schreiner GE. *Bleeding tendency in uremia*. New Eng J Med. 257, 808, 1957.
43. Rege AB, Dargon PA. *Radioimmunoassay for erythropoietin using iodinated propionil-erythropoietina conjugate as a trace*. Fed Proc. 36, 1.287, 1977.
44. Riesman D. *Hemorrhages in the course of Bright's disease with special reference to the occurrence of a hemorrhagic diathesis of nephritic origin*. Amer J Med Sci. 134, 709, 1907.
45. Sánchez Casajús A. *Alteraciones de la función plaquetar en la insuficiencia renal crónica. Incidencia de la diálisis*. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. 1977.
46. Salzman EW. *Blood platelet and extracorporeal circulation*. Transfusion 3, 349, 1963.
47. Salzman EW, Neri LL. *Adhesiveness of blood platelets in uremic. Thromb Diath Haemorrh. 15, 84, 1966.*
48. Shaw AB. *Haemolysis in chronic renal failure*. Brit Med J. 2, 213, 1967.
49. Shaw AB, Scholes MC. *Reticulocytosis in renal failure*. Lancet 1, 799-802, 1967.
50. Shaldon S, Koch KN, Opperman F, Patyna WD, Schoeppe W. *Testosterone therapy for anemia in maintenance dialysis*. Brit Med J. 3, 212-14, 1971.
51. Shaldon S, Patyna WD, Kaltwasser P, Werner E, Koch KN, Schoeppe W. *The use of testosterone in bilateral nephrectomized dialysis patients*. Trans Am Soc Art Int Org. 17, 104-7, 1971.
52. Schmidt EG, McElvain MF, Bowen JJ. *Plasma aminoacids and other soluble phenols in uremia*. Amer J Clin Path. 20, 253, 1950.
53. Stewart JH. *Platelet numbers and life span in acute and chronic renal failure*. Thromb Diath Haemorrh. 17, 533, 1967.
54. Stewart JH, Castaldi PA. *Uraemic bleeding. A reversible platelet defect corrected by dialysis*. Quart J Med. 26, 409, 1967.

55. Von Hartitzsch B, Kerr DNS. *Response to parenteral iron without androgen therapy in patients undergoing regular hemodialysis.* Nephron 17, 430-8, 1976.
56. Von Hartitzsch B, Kerr DNS, Morley G, Marks B. *Androgens in the anemia of chronic renal failure.* Nephron 18, 13-20, 1977.
57. Wardle EN. *A study of the possible toxic metabolites of uraemia on red cell metabolism.* Acta Haematol. 43, 129-36, 1970.
58. Willoughby MLN, Crouch SJ. *An investigation of the haemorrhagic tendency in renal failure.* Brit J Haemat. 7, 315, 1961.
59. Whitehead VM, Comptoy CH, Posen GA, Kaye M. *Homeostasis of folic acid in patients undergoing maintenance haemodialysis.* New Eng J Med. 279, 970-4, 1968.
60. Zanjani ED, Contrera JF, Gordon AS, Cooper GW, Wong KK, Kath R. *The renal erythropoietic factor. III enzymatic role in erythropoietin production.* Prod Soc Exp Biol Med. 125, 505, 1967.