Síndrome Hemolítico Urémico

Dr. Mario Cerda S.¹; Dr. Hernán Taboada L.²; Dr. Eric Solar G.³; Dr. Juan Carlos Casterán V.¹;
Srta. Cecilia Cofré L.⁴; Srta. Marisa del Valle M.⁴; Enf. Sara Peña R.⁵.

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Fourteen infants with Hemolytic Uremic Syndrome are reviewed with special emphasis in clinical course and outcome. Mean age was 12,28 $\pm$ 6,3 months, ranging 5 to 23 months. There was no sex difference. 6 became anuric and 5 required dialysis. All the study group had severe anemia (Hematocrit $\pm$ 3,2 $\pm$ 1,7 g^o/oo), and abnormally high uraemia ($\pm$ 3,2 $\pm$ 1,7 g o/oo), 11 developed trombocytopenia ($\pm$ 68.000 b 36,600 $\times$ mm³). All patients were discharged in good conditions. At six months follow up there no evidences of renal or neurological damage.

El síndrome Hemolítico Urémico (S.H.U.) en la causa más frecuente de Insuficiencia Renal Aguda (I.R.A.) en el lactante y niño pequeño, situación reportada tanto en nuestro medio como en el extranjero¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵

Este síndrome es definido por la asociación de una nefropatía aguda, anemia hemolítica con fragmentación celular y trombocitopenia⁴⁻⁶. Esta triada forma lo básico del síndrome y no representa una entidad clínica patológica limitada, siendo posible observar diferencias epidemiológicas, patológicas y etiológicas de una casuística a otra.

El S.H.U. ha sido ampliamente comunicado en todas partes del mundo. Afecta a ambos sexos por igual y el 50% de los casos ocurre antes de los 4 años de edad, siendo de ordinario la edad de presentación por debajo del año de vida⁷.

El comienzo de la fase puede ser precedido de una enfermedad gastrointestinal leve o enterocólica; (en los lactantes es más frecuente este hecho). En los preescolares pequeños la fase prodrómica puede ser una infección de las vías respiratorias altas. Al cabo de algunos días se agrega anemia aguda y oligoanuria.

El cuadro clínico florido se caracteriza por una anemia hemolítica (microangiopática) de comienzo súbito, con o sin ictericia, insuficiencia renal aguda, manifestaciones hemorrágicas y alteraciones cardiovasculares, entre las cuales predomina la sobrecarga aguda de líquidos con insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar e hipertensión arterial.

Los síntomas neurológicos como convulsio-

nes, compromiso de conciencia y manifestaciones focales se observan con frecuencia variable.

La mayoría de los casos se acompaña de cifras plaquetarias bajas⁷⁻⁸ con recuento leucocitario variable. A estas alteraciones hematológicas se suman los cambios en los electrolitos plasmáticos, secundarios a la I.R.A.

El objetivo de esta revisión es presentar nuestra experiencia con este síndrome y analizar los actuales conceptos etiopatogénicos y nuevas formas de manejo.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron las fichas clínicas de pacientes hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Sótero del Río desde Enero 1979 a Marzo 1983, en los cuales el diagnóstico de alta fue S.H.U., obteniéndose un total de 14 casos; doce correspondieron a pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos y dos a la Unidad de Lactantes. Se evaluaron distintos parámetros generales como edad, sexo, estado nutritivo y procedencia. De los antecedentes anamnésticos se le dió especial énfasis a la historia previa.

Del examen físico se consideraron los signos clínicos de anemia, hemólisis, trombopenia e insuficiencia renal (palidez, hipertensión arterial⁹, edema, oligoanuria, sangramiento y alteraciones neurológicas).

En todo los pacientes se evaluaron los hemogramas con recuento celular diferencial y frotis sanguíneo, las pruebas de coagulación, los electrolitos plasmáticos, los gases arteriales, los sedimentos de orina y la función renal.

Se analizó el manejo intrahospitalario, la indicación de diálisis peritoneal, sus complicaciones y posterior evolución.

Después del alta todos los pacientes fueron controlados en el Policlínico de Nefrología Infantil con un seguimiento mínimo de 6 meses.

En cada control se evaluó presión arterial, función renal y parámetros de desarrollo psicomotriz.

El siguiente caso ilustra las dificultades del diagnóstico y manejo de estos pacientes:

¹ Médico Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río.

² Médico Hematólogo, Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río.

³ Médico Nefrólogo Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río.

⁴ Internos de Medicina Universidad Católica de Chile.

⁵ Enfermera de Medicina de Cuidados Intensivos, Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río.

Lactante masculino de 5 meses y 12 días de edad, quien cinco días antes del ingreso presentó deposiciones enterocólicas y vómitos alimentarios, tratado con hidratación oral y antibióticos sin que el cuadro remitiera. Ingresó al Servicio sin haber orinado en las últimas 10 horas.

En el ingreso pesó 6,380 grs., Frecuencia Cardíaca 150 por minuto, afebril, Frecuencia Respiratoria de 48 por minuto, profunda. Intensa Palidez, somnolencia y deshidratación moderada. Exámenes: Hto. 14 % PH sanguíneo 7.40 y B.E. de -8,1 mEq/L. Se indicó hidratación parenteral y transfusión sanguínea. Al día siguiente tenía edema moderado, crecimiento hepático de 5 Cm. bajo el reborde costal y escasa emisión de orina hematurica, presión arterial (Doppler) 120 mm. Hg., Uremia 2,6 grs x l.

Por estos hallazgos se planteó S.H.U. e Insuficiencia Cardíaca Congestiva, se administró Furosemida, se restringió el aporte de líquidos y Sodio, y se suspendió el Potasio.

Con estas medidas no se obtuvo diuresis, aumentaron los requerimientos de Oxígeno, la Taquicardia y la Taquipnea, y hubo alza de peso de 1.200 grs. El hígado aumentó de tamaño a 6 cms. Traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos con vigilancia de E.C.G. y P.A.M. (Presión Arterial Media). Se instaló catéter venoso central; se efectuó sangría de 20 cc./Kg., con transfusión simultánea de 6 cc./Kg. de glóbulos rojos desplasmatisados; y se inició diálisis peritoneal, al comienzo con baños hipertónicos, luego soluciones isotónicas. A las 12 horas de diálisis, desaparecieron los signos de Insuficiencia Cardíaca bajando 300 gr. de peso. Luego de 40 horas de diálisis se suspendió, encontrándose el paciente sin edema (baja de 800 grs. de peso), con Uremia de 1,4 gr. % o. Sodio y Potasio plasmáticos normales.

Al 6º día de hospitalización la diuresis fue de 15 ml., y aumentó progresivamente con disminución de las cifras de Uremia. Se transfundió en dos oportunidades por Htos. de 15 y 22 % o.

Las cifras de presión arterial se mantuvieron elevadas hasta el 20º día de hospitalización, con Uremia de 0,59 gr/L y depuración de creatina de 45,9 ml/minuto.

Fue dado de alta en buenas condiciones a los 24 días de haber ingresado, con presión arterial de 90 mmHg. y sin signos de Hemólisis.

Cinco meses después tenía un desarrollo ponderoestructural normal, desarrollo psicomotriz adecuado, presión 90/50 mmHg.

Creatinemia 0,44 mg % o y Albuminaria discreta como única alteración en el sedimento de orina.

RESULTADOS

Durante el período Enero 1979 - Marzo 1983, egresaron del Servicio de Pediatría, catorce pacientes con el diagnóstico de S.H.U. Las edades de éstos fluctuaron entre los 5 y 23 meses de edad ($\bar{x} = 12,28 \pm 6,3$); nueve eran eutróficos. No hubo predominio de un sexo sobre otro, siete varones y siete mujeres. Nueve pacientes provenían del Área Sur Oriente de Santiago y cinco de Provincia (dos de Talca, uno de Cauquenes, uno de Curicó y uno de Linares).

El antecedente más frecuente fue diarrea aguda (doce casos) con características enterocólicas en ocho de ellos. El antecedente de virosis respi-

ratoria se constató como único dato y como acompañante de la diarrea en tres. Como hallazgos clínicos al ingreso destacaron la palidez en doce, edema en siete, oligoanuria en seis y manifestaciones hemorragíparas en siete casos. De éstos, sólo un paciente presentó sangramiento cutáneo aislado, cuatro presentaron sangramiento digestivo y por último un caso reveló hematuria y manifestaciones hemorragíparas cutáneas y gastrointestinales.

Diez pacientes presentaron signos neurológicos; tres compromiso de conciencia y convulsiones, cuatro compromiso de conciencia aislado y tres sólo convulsiones.

Durante la evolución intrahospitalaria los hallazgos clínicos más frecuentes fueron: palidez en trece casos, edema en once, hipertensión arterial en diez, hepatomegalia en cuatro. Hubo equimosis o petequias en diez pacientes no constatándose ictericia. Cinco cursaron con oliguria (< 12 ml/Kg/día) y seis con anuria (< 6 ml/Kg/día).

Entre las alteraciones de los exámenes de laboratorio, la más frecuente fue la anemia, evidente en todos los pacientes (Hto $\bar{x} = 21 \pm 4,87$), con signos de hemólisis de cuantía variable, esquistocitos y fragmentación globular al frotis. El recuento plaquetaria fue bajo en 11 casos ($\bar{x} = 68.000 \pm 36.000$). En los tres restantes fue normal.

Las pruebas de coagulación fueron normales en la mayoría de los pacientes. Sólo en dos hubo protrombinemia baja.

Los electrolitos plasmáticos revelaron hiponatremia en nueve pacientes y en cinco la natremia fue normal. En cuanto a la kalemia, hubo dos pacientes sobre 5 mEq/L. Se encontró acidosis metabólica en siete pacientes de esta serie.

El sedimento urinario estuvo alterado en ocho pacientes, en quienes se encontró hematuria importante. La uremia fue en todos elevada, fluctuando entre 1 y 8 gr/litro ($\bar{x} 3,2 \pm 1,7$).

Al ingreso se sospechó S.H.U. en seis pacientes, en los restantes los diagnósticos más frecuentes fueron: Síndrome convulsivo más edema cerebral en dos pacientes; septicemia en dos casos, síndrome nefrótico en dos y diarrea más intoxicación salicilica en dos casos.

Todos, excepto un niño (en este paciente el diagnóstico fue retrospectivo), necesitaron restricción de líquidos y diuréticos (Furosemida); se hizo transfusión con glóbulos rojos en diez; se usó bicarbonato de sodio en siete; y anticonvulsivos (Diazepam) en cuatro.

Sólo cinco requirieron diálisis peritoneal (una cada paciente) la cual fue indicada en dos casos por signos de hipervolemia e insuficiencia cardíaca, ambos con 72 horas de anuria, en dos por

anuria de 48 horas y uno por anuria de 24 horas y uremia en ascenso.

Del grupo dializado, cuatro pacientes presentaron complicaciones derivadas del procedimiento, dos de ellos filtración del catéter, una filtración y oclusión del catéter y el otro presentó infección por hongos del líquido peritoneal (*Candida Albicans*).

El período de hospitalización promedio fue de 30 días con un máximo de 60 y un mínimo de nueve días.

Todos los pacientes fueron dados de alta en buen estado general, actualmente en control periódico en el Servicio de Nefrourología con un mínimo de seguimiento de seis meses, todos evolucionaron en forma asintomática encontrándose como hallazgo al examen físico la hipertensión arterial en dos de ellos, cifras que se mantuvieron elevadas por un período de dos meses, cediendo al cabo de este tiempo.

COMENTARIO

Nuestra serie no se aparta de otras en cuanto a edad de los pacientes, sexo, estado nutricional y antecedentes previos de diarrea. Igualmente la clínica se manifiesta en forma muy característica, lo cual hace pensar que la tardanza en el diagnóstico se debe más bien a que este síndrome no está en la mente de los pediatras.

Un hecho en el que cabe insistir es la reticencia del médico a tomar la presión arterial a todos los pacientes, hecho que se realiza una vez planteado el diagnóstico. El hecho de no contar con el equipo adecuado para esta medición en lactantes parece ser la principal razón para no hacerlo.

En todos los casos las alteraciones del hemograma también fueron características (anemia, fragmentación globular y trombocitopenia).

Las alteraciones en la coagulación sanguínea, excepto la trombocitopenia, no fue un hecho constante y ni siquiera frecuente, ya que sólo dos pacientes tenían estos exámenes ligeramente alterados.

Los electrolitos plasmáticos sorprendentemente no se afectaron en forma importante. Una explicación para ello es que en aquellos casos en que se constató solamente oliguria (9 casos), se manejó adecuadamente con restricción de líquidos y uso de diuréticos. En aquellos de anuria manifiesta (5 casos), tres se dializaron precozmente, antes de 48 horas de anuria, y dos se dializaron a las 72 horas de anuria y fueron estos últimos los que presentaron las cifras de potasio más elevadas (5 y 5,6, respectivamente).

La hiponatremia extrema (108 mEq/L) se presentó en uno de los pacientes con anuria de 72 horas, el resto presentó hiponatremia moderada

e independiente de la duración de la oligoanuria.

Cabe hacer notar que las causas de muerte precoz en la literatura no se relacionan tanto con las alteraciones electrolíticas sino más bien con la insuficiencia cardíaca hipervolémica, presencia precoz de convulsiones y complicaciones hemorrágicas.

Todo esto nos hace plantear la diálisis peritoneal precozmente, hecho que pareciera ser lo más importante en la reducción de la mortalidad. Así todos los autores coinciden en practicarla antes de cumplir 48 horas de anuria y algunos de ellos la preconizan completadas las 24 horas, independiente de otras manifestaciones¹⁰⁻¹¹. Esto junto con el hecho de ser una serie reducida, pudiera ser la causa de la falta de mortalidad en nuestra casuística.

Las complicaciones de la diálisis peritoneal, fueron las habituales en este tipo de procedimientos, no presentándose las complicaciones más graves descritas (hemorragia, peritonitis, perforación de vísceras, etc)¹². En un caso de contaminación peritoneal con *Candida Albicans* se trató satisfactoriamente con Amfotericina B y 5-Fluorocitosina, no presentando complicaciones posteriores.

A la luz de las últimas publicaciones que se revisan más adelante, pareciera ser que la Plasmaféresis precoz o al menos la administración de plasma fresco pudiera ser un tratamiento con presumibles efectos sobre la etiología del Síndrome. Hemos efectuado este procedimiento (transfusión de plasma) en dos pacientes con excelentes resultados.

En los últimos años han aparecido publicaciones que arrojan nuevas luces en relación a la patogenia del Síndrome Hemolítico Urémico (S.H.U.). Se piensa que tiene relación estrecha con el Púrpura Trombocitopénico Trombótico (P.T.T.), que también se ha encontrado en niños. Sería un síndrome único con un gran espectro en cuanto a formas de presentación. En el S.H.U. las manifestaciones vasculares son predominantemente renales, en tanto en el P.T.T. son multifocales, comprometiendo cerebro, pulmón, suprarrenales, el aparato gastrointestinal y riñón¹³. También los casos documentados de S.H.U. recurrentes avalan una posible unidad etiopatogénica con el P.T.T.¹⁴ Por otra parte, existen evidencias de un factor genético, basadas en la presentación de casos en hermanos, con iniciación del cuadro con separación de hasta 14 años; aunque en otros, incluyendo gemelos monocigóticos se han presentado en forma casi simultánea¹⁵. En una pareja de hermanos HLA idénticos, uno presentó P.T.T. y el otro un S.H.U.¹⁶ Queda claro de lo anterior que debe concurrir un factor genético predisponente con un factor ambiental desencadenante para que se produzca la crisis.

Estudiando un enfermo con trombocitopenia crónica en que se suponía una carencia congénita de trombopoyetina porque normalizaba su recuento plaquetario con la administración de plasma, se estableció finalmente que sus plaquetas tenían una sobrevivencia muy corta y que carecía de un factor plasmático indispensable para regular la función plaquetaria¹⁷. Por analogía se pensó que en el P.T.T. podría existir una situación parecida.

En la búsqueda de este factor plasmático se orientaron entoces los estudios. Así se encontró que existe un factor plasmático X (no identificado todavía) que estimula la producción de prostaciclina o prostaglandina 12 (PG. 12) en el endotelio vascular. La PG. 12 es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Prosiguiendo las investigaciones se encontró que pacientes con S.H.U. en fase aguda carecen de este factor plasmático X, produciéndose una agregación plaquetaria masiva con taponamiento de la microvascularización renal¹⁸.

Otro autor ha demostrado que este defecto puede persistir por 10 meses en plena remisión clínica, y que existía también en forma parcial en 2 de 4 hijos de su caso índice¹⁹. Después del episodio agudo aumenta el factor X, pero sin llegar nunca a valores normales. Se postula una deficiencia crónica fluctuante en la que los episodios de microangiopatía trombótica son desencadenados por diferentes agentes, en especial infecciosos, que romperían este equilibrio precario. Sin embargo, el problema no se ha aclarado en forma total. Se sabe que en algunos casos falta el factor X estimulante de la síntesis de prostaciclina pero pueden existir inhibidores de este proceso. Cabe mencionar por ejemplo que un paciente con Lupus con fenómenos trombóticos se detectó un anticoagulante, identificado luego como una inmunoglobulina G que inhibía la formación de prostaciclina²⁰. Como en el S.H.U. se han encontrado complejos inmunes (depósito de Ig. (s) y C3) se puede especular que también pudiera ser éste el factor desencadenante de la microangiopatía trombótica²¹. En otro estudio se estableció que faltaba un factor estabilizador de la prostaciclina, producto muy lábil, que sin esta protección es rápidamente inactivada². Recientemente se ha encontrado otra anomalía diferente en pacientes con P.T.T. En período de remisión existe un alto título de Ag. VIII factor von Willebrand de tipo macromolecular, que casi desaparece durante las crisis. El Ag. VIII F - VW permite que se produzca la agregación plaquetaria mediada por la Ristocetina y también facilita la adhesión de las plaquetas al endotelio lesionado.

Los autores suponen que existiría normalmen-

te un factor plasmático que disgrega este multímero del factor VIII - VW (que es producido por la célula endotelial y el megacariocito y transportado por la plaqueta) regulando así la actividad plaquetaria. Su ausencia en pacientes con P.T.T. predispone a una hiperactividad plaquetaria que sería puesta de relieve en forma catastrófica por factores desencadenantes (infecciones y/o complejos inmunes, etc.) que tendrían una acción tipo Ristocetina. Se produciría así una agregación plaquetaria masiva que lleva a las lesiones microangiopáticas y a la anemia hemolítica con fragmentación globular importante²³.

Podríamos concluir que tanto la etiología como la patogenia de estos síndromes son múltiples y complejas.

Todo lo expuesto anteriormente tiene implicaciones terapéuticas importantes.

La plasmoterapia al restituir el factor deficitario puede detener el proceso de hiperactivación plaquetaria y permitir una pronta mejoría: reaparición de las plaquetas, corrección de la anemia microangiopática y restitución del flujo urinario. Esto se comprobó primero en casos de P.T.T.: Con plasmoterapia se podría controlar el curso grave y frecuentemente fatal de la enfermedad²⁴. Finalmente, ya existen comunicaciones en que casos graves de P.T.T. y S.H.U. con anuria prolongada, se han recuperado en coincidencia con la plasmaféresis asociada a hemodiálisis o peritoneo diálisis²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸. En una publicación se demuestra que el reemplazo de plasma por una solución de albúmina no produce mejoría, la que se logra en cambio con plasma fresco congelado (recuperación renal y de plaquetas)²⁸. Sería pues la restitución del factor plasmático más la renovación de factores "tóxicos" la causa de la mejoría. En otro se comprueba la carencia de prostaciclina plasmática (escasez de 6 - Keto PG F Alfa 3, su producto metabólico estable) y la falta de estímulo en el plasma para la producción de prostaciclina. Esto se recupera después de la plasmaféresis, lo mismo que el recuento plaquetario, pero no mejora la función renal²⁷. En un tercer caso pediátrico con plasmaféresis se logra recuperar rápidamente la función renal después de 19 días de anuria tratada con hemodiálisis²⁶.

Dado que el S.H.U. tiene un amplio espectro de formas de presentación desde leves a muy graves el recurso heroico de la plasmaféresis debe reservarse para casos especiales. En la gran mayoría de las formas pediátricas bastarán las trasfusiones de sangre y/o plasma fresco, que proporcionan el factor deficitario y aceleran la mejoría. En los casos graves se preferirá la plasmaféresis²⁵ o si ésta no es posible, el recambio sanguíneo²⁹, con lo que además de restituir el factor ausente se retiran los factores tóxicos desencadenantes

(toxinas, complejos inmunes, complejo VW macromolecular, etc.)¹⁸⁻³⁰. Se requieren nuevos estudios para aclarar en forma completa los enigmas que todavía nos reserva este apasionante síndrome.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo en 14 lactantes hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Sótero del Río, durante el período Enero 1979 a Marzo 1983, dados de alta con diagnóstico de S.H.U.

Efectuamos en análisis de los parámetros clínicos y de laboratorio en cada uno de los pacientes, además de discutir el manejo terapéutico, indicaciones de diálisis y sus complicaciones.

Se incluye la descripción de un caso clínico como prototipo de síndrome.

Proponemos la diálisis peritoneal precoz para el tratamiento del S.H.U. guiados por la evolución de la anuria. Se analiza finalmente los actuales conceptos etiopatogénicos de síndrome.

REFERENCIAS

- ¹ Olivos, P.; Cordero, J., y Col.: Síndrome Hemolítico Urémico. Rev. Chil. Pediat. 49:67, 1978.
- ² Soler, P.: Insuficiencia Renal aguda en el niño. Rev. Chil. Pediat. 44: 80, 1973.
- ³ Ochoa, E.; Gasc, O.: Síndrome Hemolítico Urémico. Rev. Chil. Pediat. 44:155, 1973.
- ⁴ Bale, J.F.; Brasher, C.; Siegler, R.L.: CNS manifestations of the hemolytic uremic-syndrome. Am. J. Dis. Child. 134:869, 1980.
- ⁵ Chamovitz, B.N.: Campylobacter jejuni-associated Hemolytic-Uremic-Syndrome. Pediatrics 71:253, 1983.
- ⁶ Upadhyaya, K.; Baruck, K.; Fishout, M.: The importance of nonrenal involvement in H.U.S. Pediatrics 65:115, 1980.
- ⁷ Rubin, M.I. - Barrat: Enfermedades Renales en el niño. Editorial Pediátrica 1978. Cap. 10, Pág. 224.
- ⁸ Fong, J.; Chadarevian, J.P.: Hemolytic-Uremic Syndrome. Current Concepts and management. Ped. Clin. N.A. 29:835, 1982.
- ⁹ Nadas, A.S.: Pediatric Cardiology. Quinta Edición, 1972. Appendix: Tabla 1.
- ¹⁰ Liberman, E.: Hemolytic-Uremic-Syndrome. J. Ped. 80:116, 1972.
- ¹¹ Kaplan, B.S.; Thompson, P.D.; Charadevian, J.P.: The Hemolytic Uremic-Syndrome. Ped. Clin. N.A. 23:761, 1976.
- ¹² Day, R.; White, R.: Peritoneal Dialysis in children. Arch. Dis. Child. 52:54-61, 1977.
- ¹³ Umlas, J.; Kaiser, J.: Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura (TTP): A disease or a syndrome? Am. J. Med. 49: 723, 1970.
- ¹⁴ Spiren, Z., y Col.: Recurrent hemolytic-Uremic Syndrome. Helv. Paediatr. Act. 32:165, 1977.
- ¹⁵ Hymes, L.C.; Warshaw, B.L.: Hemolytic-Uremic Syndrome in two siblings from a nonendemic area. Am. J. Dis. Child. 135:766, 1981.
- ¹⁶ Hellman, R.M., y Col.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome in HLA-identical siblings. Ann. Intern. Med. 93:283, 1980.
- ¹⁷ Upshaw, J.D.: Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N. Eng. J. Med. 298: 1350, 1978.
- ¹⁸ Editorial: Platelets, endothelium and renal disease. Lancet, 2:890, 1979.
- ¹⁹ Remuzzi, G., y Col.: Prostacyclin generation by cultured endothelial cells in haemolytic-uraemic syndrome. Lancet 1:656, 1980.
- ²⁰ Carreras, L.O., y Col.: Arterial thrombosis, intrauterine death and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. Lancet 1:244, 1981.
- ²¹ Mc Coy, R.C., y Col.: The hemolytic-uremic syndrome, with positive immunofluorescence studies. J. Pediatr. 85:170, 1974.
- ²² Jørgensen, K.A., y Col.: Prostacyclin and haemolytic, thrombocytopenic microangiopathy. Lancet 2:530, 1981.
- ²³ Moake, J.L., y Col.: Unusually large plasma factor VIII: Von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 307:1432, 1982.
- ²⁴ Bymes, J.J.; Khurana, M.: Treatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma. N. Engl. J. Med. 297:186, 1977.
- ²⁵ Myers, T.J., y Col.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Combined treatment with plasmapheresis and antiplatelet agents. Ann. Intern. Med. 92:149, 1980.
- ²⁶ Dannenberg, T., y Col.: Combined plasmapheresis and hemodialysis treatment for severe hemolytic-uremic syndrome following campylobacter colitis. Acta Paediatr. Scand. 71:243, 1982.
- ²⁷ Beattie, T.J., y Col.: Plasmapheresis in the haemolytic-uraemic syndrome in children. Br. Med. J. 282: 1667, 1981.
- ²⁸ Sweny, P., y Col.: Plasmapheresis in the haemolytic-uremic syndrome in children. Br. Med. J. 2137, 1984.
- ²⁹ Bukovshi, R.M., y Col.: Exchange transfusion in the Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin. Hematol. 13:219, 1976.
- ³⁰ Gomperts, E.D.; Lieberman, E.: Editorial. Hemolytic-Uremic syndrome. J. Pediatr. 97:419, 1980.