

Anemia, insuficiencia renal crónica y eritropoyetina

J. A. Bravo, P. Galindo, M. M. Biechy y J. M. Osorio

Servicio de Nefrología. Hospital General y Especialidades Virgen de las Nieves, de Granada.

RESUMEN

Con la finalidad de valorar la relación entre el estado anémico, nivel sérico de eritropoyetina y función renal hemos realizado un estudio sobre 249 pacientes con diversos grados de afectación renal. Ninguno estaba incluido en programa de hemodiálisis o DPCA. Cuarenta sujetos sanos sirvieron de control para valores normales.

Los enfermos fueron estudiados globalmente y en cinco categorías diagnósticas: quísticos, glomerulares, intersticiales, vasculares y sistémicos.

El estudio muestra una buena correlación entre log Hgb y log CCr, presentándose la etiología sistémica como la más anemizante; una situación intermedia ocupan la glomerular e intersticial, y, finalmente, la vascular y quística son las que presentan hemoglobinas más elevadas.

Los pacientes con nefropatía glomerular y vascular muestran, tengan o no la función renal alterada, un nivel sérico de eritropoyetina significativamente más alto que los sujetos sanos. El resto de las patologías sólo muestra este hecho cuando el aclaramiento de creatinina está disminuido.

La eritropoyetina no muestra correlación con la función renal, pero sí, aunque débil, con la hemoglobina ($-0,22, p < 0,001$).

La buena correlación entre estado anémico y función renal, y la escasa o nula existente entre las dos anteriores con el nivel de eritropoyetina inducen a pensar que otros factores, como los inhibidores de la eritropoyesis, hiperparatiroidismo, tóxicos que reducen la vida media del hematíe, factores carenciales, etc., deben influir en la aparición del síndrome anémico del insuficiente renal crónico.

La anemia de la IRC no cursa con déficit absoluto de ácido fólico ni vitamina B₁₂.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Insuficiencia renal crónica. Anemia. Estudio transversal.**

Recibido: 13-IX-93.
En versión definitiva: 23-II-94.
Aceptado: 19-V-94.

Correspondencia: Juan Antonio Bravo Soto.
Servicio de Nefrología.
Hospital General y Especialidades Virgen de las Nieves.
Avda. Coronel Muñoz, s/n.
Granada.

ANEMIA, CHRONIC RENAL FAILURE AND ERYTHROPOIETIN

SUMMARY

We have studied 249 patients with several degrees of kidney disease in order to assess the relationship between anaemic status serum level of erythropoietin and renal function. None of them were enrolled as a control group in order to obtain normal values.

Patients were studied globally and then separately in five diagnostic categories: cystic, glomerular, interstitial, vascular and systemic, according to the aetiology of their disease.

The study shows a good correlation between haemoglobin and creatinine clearance logarithms. The most severe degree of anaemic corresponds to the systemic aetiology; the glomerular and interstitial groups are at an intermediate situation and finally, vascular and cystic categories show the highest haemoglobin values.

The group of patients with glomerular and vascular disease and both normal or diminished renal function show significantly higher serum erythropoietin level than the healthy subjects. The rest of diseases only show this fact when creatinine clearance is diminished.

Erythropoietin does not correlate with renal function and shows a weak correlation with haemoglobin ($r = -0.22$, $p < 0.001$).

The good correlation that exist between anaemic status and renal function and the limited or absent correlation between those parameters with the serum level of erythropoietin lead us hiperparatiroidism, toxic substances wich decrease red blood cells survival, deficiency of some factors... etc must have an influence on the appearing of the anaemic syndrome in the patient with chronic renal insufficiency.

There is not an absolute deficiency of folic acid or vitamin B12 in anaemia associated with chronic renal failure.

Key words: Erythropoietin. Chronic renal failure. Anaemia. Transversal study.

INTRODUCCION

El parénquima renal representa en la especie humana el 1 % de la masa corporal total, recibe aproximadamente un 20 % del gasto cardíaco y consume casi el 8 % del oxígeno utilizado en reposo¹, lo que da una idea de su potencial metabólico, participando en múltiples procesos para mantener el equilibrio interno.

Una de estas funciones es la síntesis de eritropoyetina (EPO), hormona que actúa sobre la diferencia-

ción y maduración de precursores de la serie roja en la médula ósea. Por ello no es extraño que la insuficiencia renal se acompañe más o menos tempranamente de anemia.

Para ver la relación entre el grado de función renal medido a través del parámetro creatinina (creatinina sérica, inversa de creatinina y/o aclaramiento de creatinina), los niveles de EPO en suero y la anemia en diversas patologías nefrourológicas, diseñamos un estudio prospectivo transversal cuyos datos se han recogido entre los años 1989 a 1992.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes (tabla I)

Doscientos cuarenta y nueve enfermos de consulta externa no incluidos en programa de hemodiálisis o CAPD fueron agrupados, según la patología renal, en 6 categorías. Dentro de la primera –*quística*– incluimos 44 pacientes, 40 con enfermedad poliquística del adulto y 4 con más de tres quistes por riñón. En la segunda –*glomerular*– hay 65 enfermos con glomerulonefritis crónica (GNC), 44 con confirmación histológica; el resto fueron 5 síndromes nefróticos que respondieron a corticoides, 5 glomerulonefritis agudas, 10 hematurias recidivantes y una proteinuria persistente. La tercera –*intersticial*– la representan 68 enfermos con pielonefritis crónica, tuberculosis renal, litiasis o nefropatía por analgésicos. La categoría *vascular* está representada por 54 pacientes: 43 con hipertensión arterial esencial o vasculorrenal y 11 diabetes mellitus, en los que destacaba la arteriopatía e hipertensión arterial. Trece enfermos formaban el grupo de *sistémicas* (7 lupus eritematoso, 2 vasculitis y 4 artritis reumatoidea) y cinco las *nefropatías de origen desconocido*.

Ninguno padecía insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar, hepática o tumoral. Se exigió, para ser incluido, fumar menos de 10 cigarros/día, no estar en tratamiento con anabolizantes, eritropoyetina, ácido fólico, vitamina B₁₂, citostáticos, ni haber recibido transfusiones al menos desde cuatro meses antes. Los que tenían ferritina inferior a 30 ng/ml recibieron feroterapia oral. Cuando el CCr < 30 cc/mn realizaban dieta de 0,6 g/kg/día de proteínas.

Además participaron 40 sujetos normales de la ciudad de Granada, cuya altitud sobre el nivel del mar oscila entre 662 y 780 metros².

Los sujetos con nefropatías, en este estudio, tienen más edad que el grupo sano; sin embargo, no hay diferencia respecto a la distribución de sexos.

Tabla I. Pacientes con afectación renal y sujetos sanos

	N.º pac	Edad	♂ %	♀ %	Interv. Creatinina %
Quísticos	44	46±16	40,9	59,1	0,8-8,6 mg
Glomerulares	65	38,4±16	47,7	52,3	0,5-11,3 mg
Intersticiales	68	45±20,4	27,9	72,1	0,7-10,3 mg
Vasculares	54	52,2±15,1	43,7	56,3	0,8-10,3 m
Sistémicos	13	44,6±19,8	15,4	84,6	0,8-5,3 mg
Desconocidos	5	50,2±21,6	60	40	1,2-10,9 mg
Normales	40	31,7±12,7	47,5	52,5	0,6-1,2 mg

N.º pac: Número de pacientes. Interv. creatinina: Intervalo de creatinina.

Determinaciones

Hematíes, hemoglobina (Hgb) y hematocrito (Ht^o) medidos con autoanalizador H1-Technicon; reticulo-

citós teñidos con azul de cresilo y contados con microscopio óptico; índice de producción reticulocitaria (IPR) calculado mediante la fórmula:

$$\text{IPR} = \frac{\text{Reticulocitos \%} \times (\text{Ht}^{\circ} \text{ real}/45)}{1 + [(45 - \text{Ht}^{\circ} \text{ real}) \times 0,05]}$$

EPO por IRMA de doble anticuerpo monoclonal marcado con I¹²⁵ comercial (I¹²⁵ EPO COATRIA de Biomerieux) con dosis mínima detectable de 1 mU/ml, coeficiente de variación intraensayo 1,5-5,1 % y coeficiente de variación interensayo de 3,3-6,5 %. Vitamina B₁₂, ácido fólico y ferritina por RIA. Creatinina sérica (Cr) y aclaramiento de creatinina endógena (CCr) medida en régimen ambulatorio con orina de veinticuatro horas. Al tiempo calculamos CCr corregido/1,73 m², 1/Cr, Cr/EPO, Hgb/EPO, Ht^o/EPO, IPR/EPO, Hgb/Cr y CCr/Hgb.

Las muestras fueron extraídas de sangre venosa, en ayunas entre las 9 y 11 horas.

Según el CCr, los enfermos fueron divididos en 6 intervalos: > 84 cc/min; < 84-≥ 60 cc/min; < 60-≥ 40 cc/min; < 40- ≥ 20 cc/min; < 20-≥ 10 cc/min y < 10 cc/min. Definimos disminución de la función renal cuando el CCr es inferior a 84 cc/mn, cifra mínima obtenida en los controles sanos.

Estudio estadístico: En los sujetos normales y en los intervalos de CCr de los pacientes con afectación renal, todas las variables fueron sometidas a la prueba de Kolmogorov-Smirnov y depurados los datos extremos a 2σ.

Las variables con distribución normal fueron comparadas mediante análisis de la varianza, test de muestras pareadas y no pareadas según el caso. Cuando la distribución no era normal, como ocurre con la EPO, hemos utilizado la prueba de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis.

La presencia de una relación entre dos variables numéricas se ha determinado mediante el coeficiente de correlación, regresión lineal, regresión lineal múltiple, regresión polinómica y ajuste de curvas. Todo ello con el programa estadístico R-SIGMA.

RESULTADOS

Sujetos normales (tabla II)

Todas las variables depuradas a 2σ siguen una distribución normal, a excepción de los niveles de EPO, cuyos valores oscilan, en esta población, entre 2,3 y 14,4 mU/ml. Esta hormona tiende a incrementarse, en este grupo, con la edad (r = 0,31, p < 0,05), no mostrando relación con la función renal, hemoglobina ni diferencia en su concentración según el sexo. La creatinina muestra una correlación de 0,4 (p <

0,05) con la edad y es más elevada significativamente en los varones ($p < 0,01$) y no está relacionada con Hgb, ferritina, fólico ni B_{12} .

La Hgb y Ht° son también algo más elevadas en los varones ($p < 0,01$), y el ácido fólico muestra una correlación de 0,38 ($p < 0,05$) con la vitamina B_{12} .

Tabla II. Valores obtenidos en 40 sujetos normales

Hgb	14,05±1,3 g %	Cr: 0,89±0,15 mg %
Ht°	41,45±3,57 %	CCr: 117,48±30,9 cc/mn
Hematíes.....	4.658.000±443.553 mm ³	1/Cr: 1,14±0,21
Ret. Abs.....	76,025±40,553 mm ³	Cr/EPO: 0,23±0,1
IPR.....	1,33±0,80	Ht° /EPO: 10,9±4,48
EPO	4,85±3,15 mU/ml	Hgb/EPO: 3,71±1,58
Ferritina.....	69,09±64,69 ng/ml	IPR/EPO: 0,35±0,28
Ac. Fólico....	6,58±2,28 ng/ml	
Vit. B_{12}	457,19±151,59 pg/ml	

Pacientes con nefropatías

Encontramos una correlación significativa entre el grado de anemia y la función renal, sobre todo con el log Hgb o log Ht° frente al log CCr (fig. 1). Las patologías en las que ésta es más fuerte son la intersticial (0,72, $p < 0,001$) y sistémica (0,92, $p < 0,001$), y menor en la quística (0,47, $p < 0,01$).

La hemoglobina presenta una débil correlación negativa, pero significativa, con la EPO tanto en el conjunto de los enfermos (-0,22, $p < 0,001$) como en los quísticos (-0,35, $p < 0,05$) e intersticiales (-0,29, $p < 0,05$) (fig. 2). Sin embargo, los niveles séricos de esta hormona no se correlacionan con los reticulocitos absolutos, IPR, vitamina B_{12} , ácido fólico, ferritina, Hgb/Cr, CCr/Hgb ni función renal (Cr, 1/Cr, CCr) (figura 3), no pudiéndose establecer una ecuación de regresión lineal, lineal múltiple ni polinómica con una r fuerte y significativa en ninguna circunstancia.

Globalmente, la concentración de EPO es más elevada significativamente en los sujetos con nefropatías, tengan o no disminución de la función renal, respecto a los sujetos sanos (fig. 4 A). Esta situación es así en la afectación glomerular y vascular (fig. 4 B), mientras que la quística, intersticial y sistémica presentan aumento significativo de EPO, respecto a los controles, cuando el CCr está disminuido (fig. 4 C).

No hay diferencias en los niveles de EPO entre los diversos intervalos de CCr aplicando el test de Mann Whitney y Kruskal-Wallis (fig. 4 D). Tampoco la hemos encontrado entre las diferentes etiologías; no obstante, los valores más elevados de nuestro estudio han sido un paciente monorreno con Tbc renal (EPO: 85,2 mU/ml; CCr: 40,86 cc/mn; Hgb: 9 g %) y en otro con enfermedad poliútrica del adulto (EPO: 69,3 mU/ml; CCr: 18,09 cc/mn; Hgb: 10,2 g %).

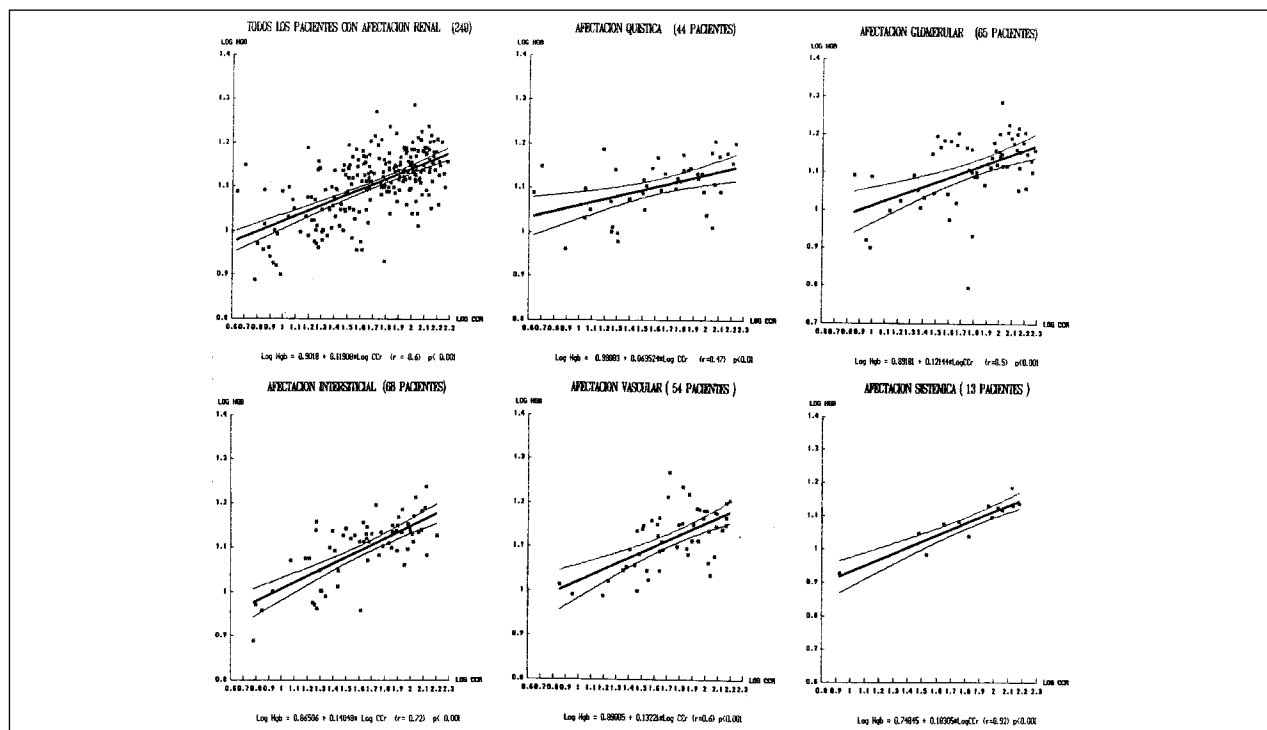


Fig. 1.—Rectas de regresión entre log Hgb y log CCr. La patología más anemizante es la sistémica; las menos, la quística y vascular; un lugar intermedio ocupan la glomerular e intersticial.

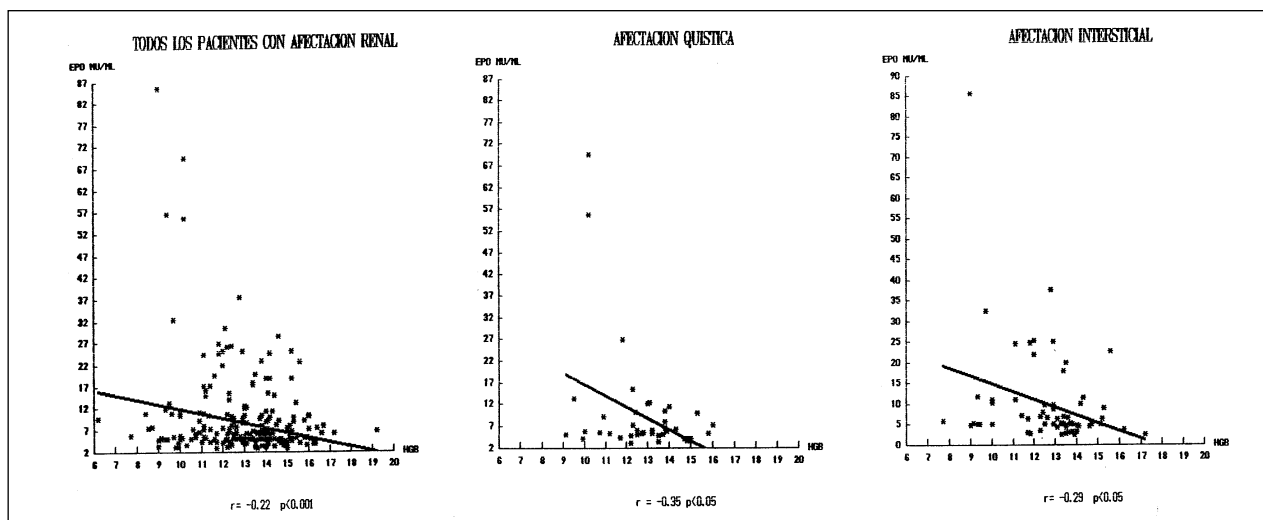


Fig. 2.—Rectas de regresión lineal entre eritropoyetina y hemoglobina.

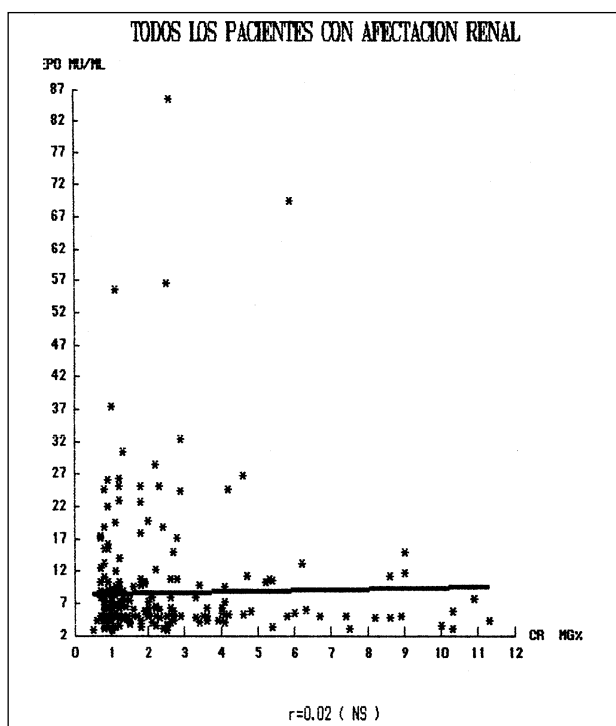


Fig. 3.—Recta de regresión entre eritropoyetina y creatinina en 249 pacientes con nefropatías.

Si consideramos 14,4 mU/ml como la cifra de EPO más elevada en el grupo de sujetos normales, este valor lo superan el 15,9 % de los enfermos quísticos, el 16,9 % de los glomerulares, el 19,1 % de los intersticiales, el 10,7 % de los vasculares y el 18 % de los sistémicos.

Las relaciones IPR/EPO, Hgb/EPO y Ht^o/EPO (tabla III) tienden a bajar en los pacientes con afectación renal a medida que empeora el filtrado glomerular, y en el diagnóstico, que es más manifiesto en los intersticiales. Sin embargo, no hay correlación entre estos parámetros y el CCr.

Tabla III. Valores de EPO, IPR/EPO, Hgb/EPO y Ht^o/EPO en el conjunto de los 249 enfermos según los aclaramientos de creatinina

CCr	EPO (mU/ml)	IPR/EPO	Hgb/EPO	Ht ^o /EPO
> 84	7,04±5,2*	0,28±0,27	3±1,7*	8,7±5,2*
< 84 ≥ 60	6,23±4,8	0,26±0,16	3±1,5*	8,8±4,5*
< 60 ≥ 40	8,70±7,2*	0,26±0,41	2,5±1,76*	7,6±5,1*
< 40 ≥ 20	8,70±7,1*	0,15±0,12*	2,1±1,2*	6,4±3,5*
< 20 ≥ 10	6,30±4,7*	0,16±0,13*	2,3±1,1*	7,06±3,5*
< 10	6,50±3,1*	0,11±0,06*	1,9±0,89*	5,50±2,4*
SS	4,85±3,1	0,35±0,28	3,7±1,5	10,9±4,4

SS: Sujetos sanos. *: Diferencias significativas respecto a los sujetos sanos.

El ácido fólico muestra una correlación significativa con la Cr en la etiología glomerular (0,31, $p < 0,05$) y vascular (0,36, $p < 0,05$), y en el conjunto de enfermos su nivel tiende a subir a medida que baja el CCr, pero hay gran dispersión de las cifras y no existen diferencias significativas respecto a los sujetos sanos (tabla IV). No le hemos encontrado relación con el estado anémico ni con los niveles de EPO. Tiene una correlación significativa positiva débil con la vitamina B₁₂ en la afectación glomerular, intersticial y vascular (0,26, 0,32 y 0,29, $p < 0,05$, respectivamente), siendo en el caso de la quística más fuerte (0,6, $p < 0,05$).

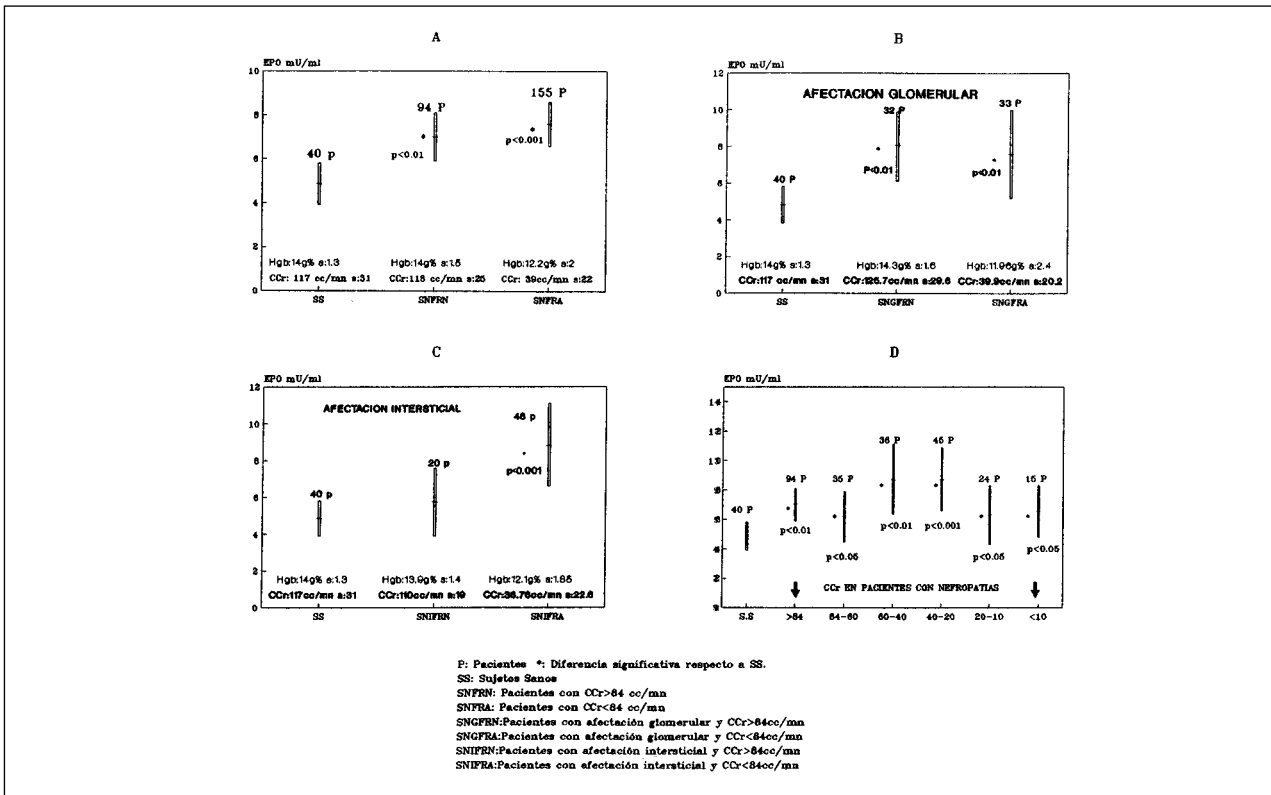


Fig. 4.-Niveles de EPO según intervalos de CCr. El conjunto de los pacientes muestran, tengan o no deterioro de la función renal, niveles de eritropoyetina más elevada que los sujetos sanos. Este comportamiento lo muestran los de patología glomerular y vascular; el resto, sólo cuando el CCr es < 84 cc/min.

La vitamina B₁₂ no muestra correlación con la función renal, estado anémico ni EPO. En la tabla IV se especifica la variación de su valor, según intervalo de CCr, en el conjunto de pacientes con afectación renal.

Tabla IV. Valores de ferritina, B₁₂ y ácido fólico según CCr

CCr	Ferritina (ng/ml)	B ₁₂ (pg/ml)	Ac. fólico (ng/ml)
≥ 84	98,6±121,6	496±261	6,2±2,2
<84 ≥ 60	64,1±60,28	596±483	7,5±4,86
<60 ≥ 40	89,5±127	662±680	6,8±3,01
<40 ≥ 20	118±106 (*)	620±447 (*)	7,7±4,1
<20 ≥ 10	99,5±112	617±302 (*)	6,08±1,8
< 10	140,4±121	677±636	8,6±5,7
SS	69,09±64,69	457,19±151,5	6,58±2,28

SS: Sujetos sanos. (*): Diferencia significativa respecto a SS.

DISCUSION

La patogenia del síndrome anémico en la IRC es multifactorial: déficit de EPO³, inhibidores de la eri-

tropoyesis (poliaminas: putrescina, cadaverina, espermidina y espermina)^{4,5}, factores carenciales (hierro, ácido fólico, desnutrición calórico-proteica, histidina, etcétera), pérdidas sanguíneas secundarias a trastornos de la hemostasia, disminución de la vida media del hematíe por tóxicos urémicos como la metil-guanidina⁶, infiltración de médula ósea en caso de hiperparatiroidismo severo y factores y atrogénicos; tal es el caso del hidróxido de aluminio⁷, administrado como quelante del fósforo; del hiperesplenismo secundario a múltiples transfusiones o los desencadenados por las técnicas de hemodiálisis.

A medida que se deteriora la función renal, por regla general la anemia empeora con un grado de correlación fuerte y significativo con los parámetros más habituales con los que la medimos: Cr y CCr. Esto queda bien reflejado en nuestro trabajo, donde hemos establecido las rectas de regresión lineal con sus ecuaciones para el conjunto de enfermos y las patologías en las que los hemos dividido, observando en ellas que la etiología más anemizante es la sistémica, las menores la quística y vascular, quedando en un lugar intermedio los glomerulares e intersticiales. Una utilidad práctica de estas ecuaciones es de-

teciar, al menos en nuestro ambiente, cuándo una anemia está agravada por causas extrarrenales.

Hoy se mantiene que el factor más importante en el desarrollo de la anemia en la IRC es el déficit de síntesis y/o liberación de EPO por parte del riñón enfermo, basándose en tres hechos fundamentales: el primero, relacionado con la formación de esta proteína en su mayor cuantía (90 %) a nivel de los capilares peritubulares ante el estímulo de una baja concentración de oxígeno^{8, 9}; el 10 % restante se produce en las células de Kupffer del hígado. En segundo lugar, la revolución que ha significado la r-HuEPO en el tratamiento del síndrome anémico en la IRCT, y por último, la corrección del hematócrito y EPO en un trasplante normofuncionante¹⁰.

Sí, como hemos dicho, el riñón es el lugar más importante de producción de EPO, parece lógico pensar que a medida que se desarrolla la insuficiencia renal, la formación/liberación de EPO debe disminuir ante el estímulo de síntesis, lo que debe reflejarse en un descenso de los niveles sanguíneos siempre y cuando el hígado no compense esta situación.

Los datos existentes al respecto señalan por un lado la baja concentración sanguínea de EPO respecto al grado de anemia comparado con sujetos sin patología renal¹¹, y por otro, que la concentración sérica en IRC es inferior¹², igual¹³ o algo más elevada¹⁴ que en los sujetos normales. Nuestros resultados indican que los pacientes con nefropatías glomerular y vascular tienen niveles de EPO más elevados, tanto con función renal normal como disminuida, que los sujetos sanos; el resto de las patologías sólo muestran esta diferencia cuando hay deterioro del CCr. Sin embargo, el nivel de EPO se mantiene estable y no varía significativamente con el deterioro de la función renal, como lo demuestran las figuras III y IV D.

Por el contrario, sí apreciamos una débil relación negativa con significación estadística entre el grado de anemia (Hgb o Ht^o) y los niveles de esta proteína en la globalidad de los pacientes, así como en las patologías quística e intersticial.

Dada la buena relación entre función renal y estado anémico, la nula entre EPO- CCr y la escasa entre EPO-Hgb, nos parece lógico pensar que en el desarrollo de la anemia del IRC el nivel de EPO no debe jugar todo el papel; quizá los factores inhibidores de la eritropoyesis tengan una importancia aún no aclarada, bajando la producción de células rojas, y esto no puede ser compensado por la EPO sintetizada en el riñón enfermo. Existen trabajos que indican la conservación de un circuito de retroalimentación entre hipoxia -Ht^o y EPO en la IRCT, pero con respuesta a un nivel más bajo que en sujetos normales^{15, 16}.

El hecho de no haber encontrado relación entre la

función renal y la EPO tampoco nos permite definir cuál es la patología que, a igualdad de CCr, produce más hormona. Sabemos que las menos anemizantes son la quística y vascular; sin embargo, en nuestro estudio no se puede afirmar que sean las que tienen niveles de EPO más altos. Es más, cuando las diferentes etiologías las dividimos en clases según intervalos de CCr, no observamos diferencias entre ellas respecto a esta hormona.

No hemos detectado déficit de ácido fólico ni de vitamina B₁₂ en los pacientes estudiados; todo lo contrario, sus niveles tienden a aumentar a medida que empeora la función renal. Por lo tanto, la anemia de las nefropatías cursa sin déficit absoluto de estas vitaminas en nuestra población de sujetos con nefropatías.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento a Encarnación Carretero Ortega por su inestimable ayuda para la recogida de datos de consulta externa.

Bibliografía

1. Pitts RF: *Fisiología del riñón y líquidos corporales*. Ed Interamericana, pp. 146-147. México. 1976.
2. Gallego Burín A: *Granada, guía artística e histórica de la ciudad*. Ed. Comares, p. 41. Granada, 1987.
3. Esbach JW: The anemia of chronic renal failure. Pathophysiology and the effect of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134-138, 1989.
4. Saito A, Tagaki T, Ohta K: Serum levels of polyamines in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* (sup. 16):234-237, 1983.
5. Segal GM, Strueve T, Adamson J: Spermine and spermidine are non specific inhibitors of in vitro hematopoiesis. *Kidney Int* 31:72-76, 1987.
6. Giovanetti S, Cioni L, Balestri L, Baigini M: Evidence that guanidines and some related compound cause hemolysis in chronic uremia. *Cin Sci* 34:141-148, 1968.
7. Dreke TB, Lacour B, Touam M y cols.: Effect of aluminium on hematopoiesis. *Kidney Int* 29 (sup. 18):45-48, 1986.
8. Lacombe C, Da Silva JL, Bruneval P, Camilleri JP, Bariety J, Tambourin P, Varet B: Identification of tissues and cells producing erythropoietin in the anemic mouse. *Contr Nephrol* 66:17-24, 1988.
9. Kurtz A, Eckardt KU, Tannahill L, Bauer Ch: Regulation of erythropoietin production. *Contr Nephrol* 66:1-16, 1988.
10. Keusch G, Kurtz A, Fehr J: Erythropoiesis and serum erythropoietin level before and after renal allotransplantation. *Nephron* 51 (suppl. 1):29-33, 1989.
11. Caro J, Brown S, Miller O, Murray T, Erslev AJ: Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *JLab Clin Med* 63:449-458, 1979.
12. Klerk G, Wilink JM, Rosengarten PCJ, Vet RJWM, Goudsmit R: Serum erythropoietin (ESF) titers in anemia of chronic renal failure. *JLab Clin Med* 100:720-734, 1982.
13. Dirk E, Müller W, Scharer K: Serum erythropoietin levels in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 24 (suppl. 15):70s-76, 1983.

J A. BRAVO y cols.

14. MacGonigle RJS, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 25:437-444, 1984.
15. Chandra M, Clemons GK, McVicar M: Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: Evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *Journal of Pediatric* 113:1015-1021, 1988.
16. Walle AJ, Wong GY, Clemons GK, García J, Niedermayer W: Erythropoietin-hematocrit feedback circuit in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 31:1205-1209, 1987.