

Acción de la rHuEPO sobre la hemorreología de los pacientes en hemodiálisis crónica

C. Solís*, J. L. Miguel, M. J. Fernández, E. Quevedo**, F. Borrego y J. Martínez Ara

Servicios de Nefrología, Bioquímica* y Hematología**. Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

Es clara la eficacia de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en el tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se han descrito algunos efectos adversos, de los cuales el más importante es un peor control de la hipertensión arterial. En este estudio analizamos las variaciones que la rHuEPO puede inducir en algunos parámetros hemorreológicos. Se estudiaron 11 pacientes en hemodiálisis crónica, no tratados con rHuEPO. El mismo estudio se realizó en 21 pacientes en hemodiálisis tratados con rHuEPO. Se consideró un grupo control de 12 individuos normales. En cada grupo se determinó: Hto, deformabilidad eritrocitaria (filtrabilidad), agregación eritrocitaria y viscosidad plasmática. Además, debido a su influencia sobre la hemorreología, se determinó también: 2-3 DPG eritrocitario, fibrinógeno y haptoglobina plasmáticos.

Encontramos que en el grupo de pacientes hemodializados no tratados con rHuEPO, la deformabilidad eritrocitaria, viscosidad plasmática y haptoglobina estaban dentro de los límites de la normalidad. El 2-3 DPG y el fibrinógeno estaban aumentados respecto al grupo control ($p < 0,01$), así como la agregación eritrocitaria ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre los grupos tratados y no tratados, a excepción de un aumento en la deformabilidad eritrocitaria y una disminución en la agregación eritrocitaria con el tratamiento con rHuEPO. Con estos datos concluimos que la rHuEPO no sólo induce cambios cuantitativos en los hematíes, sino también cualitativos, capaces de mejorar su comportamiento hemorreológico.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Hemorreología. Hemodiálisis.**

ACTIONS OF rHuEPO THERAPY ON BLOOD RHEOLOGY OF THE PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

SUMMARY

The efficiency of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in treating renal anemia has been clearly established. However some adverse effects have been attributed to its action, being hypertension the most frequent of side effects. In this study we analyze the variation with rHuEPO therapy of some hemorreological parameters which could be implicated in these effects.

Twenty-one hemodialyzed patients with rHuEPO treatment were studied. The period of rHuEPO administration took over 8 months (16 ± 8 months). The same study was carried out in 11 hemodialyzed patients without rHuEPO therapy. A third group consisted of 12 normal individuals. In every group, hematocrit, erythrocyte deformability (filterabi-

Correspondencia: Dr. J. L. Miguel Alonso.
Servicio de Nefrología. Hospital La Paz.
Castellana, 261.
28046 Madrid.

lity), erythrocyte aggregation, and plasma viscosity were measured. Besides these hemorheological parameters, erythrocyte 2-3 DPG, plasma fibrinogen and haptoglobin were also determined, due to their influence on the hemorheological parameters.

We found that in the group without rHuEPO erythrocyte deformability, plasma viscosity and haptoglobin were within the normal range. 2-3 DPG and fibrinogen were higher than in normal group ($p < 0,01$) as well as erythrocyte aggregation ($p < 0,05$). There were not significant differences between both groups of hemodialyzed patients, except for the increase in erythrocyte deformability and decrease in the erythrocyte aggregation in the group under rHuEPO therapy. From these data we deduct that rHuEPO not only induces quantitative, but also qualitative changes in the red cell able to ameliorate its rheological behaviour.

Key words: *Erythropoietin. Hemorheology. Hemodialysis.*

Introducción

El empleo de la rHuEPO en el tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal ha supuesto un avance indiscutible en el manejo clínico de los mismos^{1,2}. Su eficacia es reconocida, consiguiéndose en la práctica totalidad de los casos una evidente mejoría de la anemia. Sin embargo, los primeros trabajos publicados describían, como efectos adversos más preocupantes, un peor control tensional y una aparente mayor incidencia de trombosis de los accesos vasculares. La ulterior experiencia ha demostrado que ello puede suceder cuando se consigue un incremento rápido en la tasa de hematocrito.

Los parámetros hemorreológicos tratan de definir la diferente respuesta de la sangre ante una fuerza laminar aplicada³. El Hto, la viscosidad plasmática, la deformabilidad y la agregación eritrocitaria configuran ese comportamiento. La deformabilidad eritrocitaria va a facilitar el flujo sanguíneo en la microcirculación. La agregabilidad eritrocitaria que se produce cuando el flujo laminar es pequeño va a favorecer a su vez el estasis sanguíneo, lo que provoca una mayor permeabilidad capilar con la consiguiente hemoconcentración, perjudicial para una adecuada circulación de la sangre.

Al ser el Hto uno de los determinantes fundamentales del comportamiento reológico de la sangre, es importante conocer cómo el tratamiento con rHuEPO puede modificar la hemorreología de los pacientes urémicos tratados con esta hormona, con su posible participación en las modificaciones tensionales y/o mecanismos de coagulación. Nuestro trabajo pretende analizar la posible variación de varios parámetros hemorreológicos en pacientes hemodializados en tratamiento con rHuEPO.

Material y métodos

El grupo de estudio lo constituían un total de 34 pacientes en hemodiálisis crónica, 14 mujeres y 20 varones, con una edad media de $51 \pm 13,1$ años. Se dividieron en dos grupos, uno de 11 pacientes que no habían recibido

rHuEPO (no tratados) y otro de 23 pacientes tratados con rHuEPO por vía intravenosa (tratados) y un tiempo de tratamiento superior a los ocho meses (media, 16 ± 8 meses), en fase de estabilización de la dosis de rHuEPO. Ningún paciente había recibido transfusión alguna por lo menos un mes antes del estudio. Del total de pacientes sólo había dos del grupo tratado con rHuEPO que eran diabéticos. Como valores control se utilizaron los obtenidos de una población sana.

El estudio se realizó en sangre extraída del acceso vascular antes de iniciar una hemodiálisis intrasemana. Se determinaron los siguientes parámetros:

Hematocrito mediante autoanalizador H1 de Technicon.

Deformabilidad eritrocitaria, determinando la filtrabilidad de hematíes lavados suspendidos en tampón fosfato isotónico a pH 8, hasta conseguir un hematocrito aproximado del 10%. Se realizó en sangre anticoagulada con EDTA, mantenida a temperatura ambiente hasta su procesamiento, siempre antes de dos horas. Se utilizó un filtrómetro St. Georges de Carrimed (Inglaterra). La suspensión de hematíes lavados se filtra a presión constante a través de filtros verticales de polycarbonato con poros de 5 micras de diámetro. Medimos el tiempo de tránsito de los hematíes (RCTT) entre dos detectores ópticos, expresándolo en milisegundos. El RCTT dependerá de la velocidad de paso de los hematíes a través de los poros, y ésta de la capacidad de deformarse de los hematíes para atravesarlos.

El 2-3 DPG se midió mediante método colorimétrico de la casa Boheringer Mannheim, expresándose en mmol/l hematíes.

La *agregabilidad eritrocitaria* se determinó mediante un agregómetro Myrenne MA 1. Se utilizó sangre anticoagulada con EDTA, procesándola antes de dos horas de la extracción. Se midió la agregación a alta y baja velocidad de cizallamiento o laminar después de cinco segundos de cesar ésta («high shear rate: M-5, y low shear rate: M1-5»). Se expresa en unidades MEA (Mean Extent Aggregation).

La *viscosidad plasmática* se estudió por el método de la micropipeta, calculando la viscosidad relativa con res-

Tabla I. Valores hallados en los parámetros hemorreológicos estudiados. Están expresados como media \pm 1DS

| | Controles | No tratados | Tratados |
|----------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Hto..... | 43,0 \pm 2,8 | 28,5 \pm 3,5 ^c | 34,6 \pm 4,6 ^{c,f} |
| RCTT..... | 10,1 \pm 0,8 | 10,3 \pm 0,8 | 9,6 \pm 0,9 ^d |
| M-5..... | 7,31 \pm 1,9 | 9,95 \pm 2,1 ^a | 9,63 \pm 2,3 ^a |
| M1-5..... | 12,30 \pm 3,4 | 16,80 \pm 3,3 ^a | 15,20 \pm 3,6 |
| M5/Hto..... | 0,16 \pm 0,04 | 0,35 \pm 0,07 ^c | 0,28 \pm 0,07 ^{c,d} |
| M1-5/Hto..... | 0,28 \pm 0,07 | 0,59 \pm 0,12 ^c | 0,44 \pm 0,11 ^{b,e} |
| Viscosidad plasmática..... | 1,6 \pm 0,1 | 1,96 \pm 0,4 | 1,85 \pm 0,13 |
| Haptoglobina..... | 200 \pm 50 | 194 \pm 124 | 221 \pm 109 |
| Fibrinógeno..... | 325 \pm 62 | 473 \pm 134 ^c | 556 \pm 190 ^{c,e} |
| 2-3 DPG..... | 4,37 \pm 0,43 | 6,37 \pm 2,0 ^b | 5,97 \pm 0,99 ^f |

Significación estadística entre los valores:
Respecto a controles sanos: ^a p < 0,05; ^b p < 0,01; ^c p < 0,001.
Entre pacientes tratados con rHuEPO y los no tratados: ^d p < 0,05; ^e p < 0,01; ^f p < 0,001.

pecto al agua destilada (expresada como la relación entre la viscosidad del plasma problema/viscosidad del agua destilada).

El fibrinógeno y la haptoglobina se determinaron mediante un nefelómetro de la casa Behring, expresándose las concentraciones en mg/dl.

Resultados

La tabla I muestra los resultados obtenidos en los tres grupos estudiados.

El Hto aumentó significativamente, p < 0,001, al tratar los pacientes con rHuEPO, si bien se mantiene una cifra inferior respecto a los controles sanos, con una p < 0,001.

La filtrabilidad eritrocitaria, expresada mediante RCTT, no mostró una diferencia significativa entre los controles sanos y los pacientes hemodializados no tratados con rHuEPO. En el grupo de tratados aumenta significativamente con respecto a los no tratados, con una p < 0,05. Aunque el RCTT es menor en los pacientes hemodializados tratados con rHuEPO que en los controles normales, no hay diferencias significativas entre ellos.

Se considera la agregación a «alta y baja shear rates». En una y otra condición se observó una mayor agregación en los pacientes hemodializados respecto a los controles sanos, con una p < 0,05. En aquellos que estaban bajo tratamiento con rHuEPO disminuyó algo la agregación, aunque sin significación estadística, si bien sigue estando significativamente más alta que en los sujetos normales, p < 0,05, sólo a «alta shear rate» (fig. 1). El Hto no está estandarizado como uno de los factores a tener en cuenta en la agregación eritrocitaria. Existen, sin embargo, algunos trabajos que muestran una posible influencia del mismo sobre la agregabilidad⁴. El tratamiento con rHuEPO incrementa de una forma significativa el Hto de los pacientes tratados. Si tenemos en cuenta esta circunstancia a la hora de valorar la agregación eritrocitaria, dividiendo los valores hallados por los Hto correspondientes en cada momento, observamos que se mantienen las dife-

rencias arriba expuestas para la agregación eritrocitaria, pero con una significación estadística mucho mayor: p < 0,001. Además aparece una diferencia altamente significativa (p < 0,001) entre los pacientes tratados y los no tratados tanto a «alta como a baja shear rates» (fig. 2).

Por lo que respecta a la viscosidad plasmática, no encontramos diferencias significativas entre ninguno de los grupos analizados. Tampoco se altera con el tratamiento con rHuEPO.

Los valores referidos a las proteínas plasmáticas estudiadas muestran que la haptoglobina no se diferencia en ninguno de los grupos, mientras que no ocurre lo mismo para el fibrinógeno. La concentración de fibrinógeno es significativamente mayor en los pacientes hemodializados respecto a los controles, p < 0,001. Además, el grupo tratado tiene una cifra de fibrinógeno superior al no tratado, con una diferencia significativa, p < 0,001 (fig. 3).

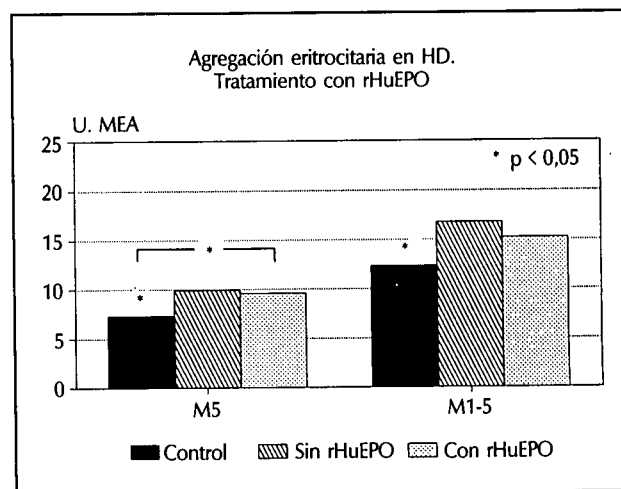


Fig. 1.—Valores de la agregación eritrocitaria en los distintos grupos estudiados. Expresados como unidades MEA (Mean extent aggregation), M-5 a alta shear rate y M1-5 a baja shear rate.

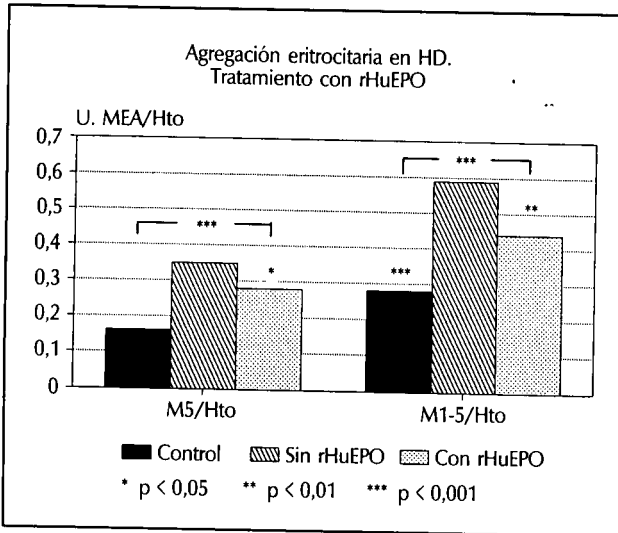


Fig. 2.—Valores de la agregación eritrocitaria en los distintos grupos estudiados, expresados como unidades MEA/Hto. M-5 a alta shear rate y M1-5 a baja shear rate.

En los pacientes hemodializados, los valores hallados de 2-3 DPG están significativamente elevados respecto a los controles sanos, con una $p < 0,01$ para los no tratados y de 0,001 para los tratados con rHuEPO. Aunque la cifra es inferior en el grupo tratado, no hubo diferencia significativa con el grupo de pacientes no tratados.

La agregación eritrocitaria, en los pacientes que no estaban siendo tratados con rHuEPO, mostró una correlación positiva con las cifras de fibrinógeno y el 2-3 DPG, a baja y a alta shear rate, con una $p < 0,05$ en todos los casos (tabla II, fig. 4). Por el contrario, en el grupo de pacientes tratados, aquéllas desaparecen y, en cambio, lo hacen entre la agregación y haptoglobina, con una $p < 0,05$ (tabla II, fig. 5).

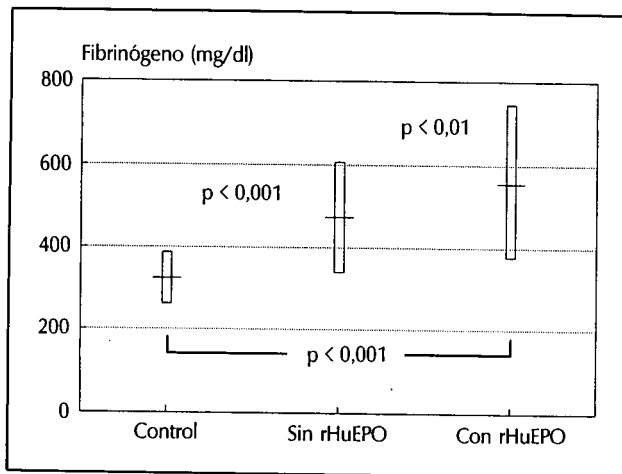


Fig. 3.—Valores del fibrinógeno en los distintos grupos estudiados

Tabla II. Correlaciones entre la agregación eritrocitaria a alta y baja shear rate y el fibrinógeno, 2-3 DPG y haptoglobina

| | Fibrinógeno | | 2-3 DPG | | Haptoglobina | |
|---------------|-------------|------|---------|----|--------------|------|
| | NT | T | NT | T | NT | T |
| M-5..... | 0,65 | NS | 0,74 | NS | NS | 0,62 |
| M1-5..... | 0,70 | NS | 0,73 | NS | NS | 0,72 |
| M-5/Hto..... | 0,74 | 0,54 | 0,80 | NS | NS | 0,62 |
| M1-5/Hto..... | 0,73 | NS | 0,73 | NS | NS | 0,67 |

NT: pacientes no tratados con rHuEPO; T: pacientes tratados con rHuEPO. Los números indican el valor de la r para una significación estadística de $p < 0,05$.

Discusión

Desde que el tratamiento con rHuEPO se instauró en los pacientes con insuficiencia renal, son pocos los estudios hemorreológicos realizados en este tipo de pacientes^{4,8}. Su análisis permite concluir que no existe unanimidad en los datos obtenidos. Lo más constante es el hallazgo de un aumento de la viscosidad total sanguínea, expresión del incremento en la cifra de Hto^{6,9}. Los que analizan las variaciones de la viscosidad plasmática encuentran unos valores normales en los pacientes dializados, y no se modifica con el tratamiento con rHuEPO^{4,6,7,10}. Nuestro trabajo lo confirma.

Bajo el concepto de deformabilidad eritrocitaria se engloban una serie de propiedades estáticas y dinámicas del glóbulo rojo, que, como su nombre indica, le permiten cambiar de forma al estar sometido a determinadas fuerzas. Propiedades estáticas que señalan la mayor o menor respuesta según la magnitud de la fuerza aplicada, y di-

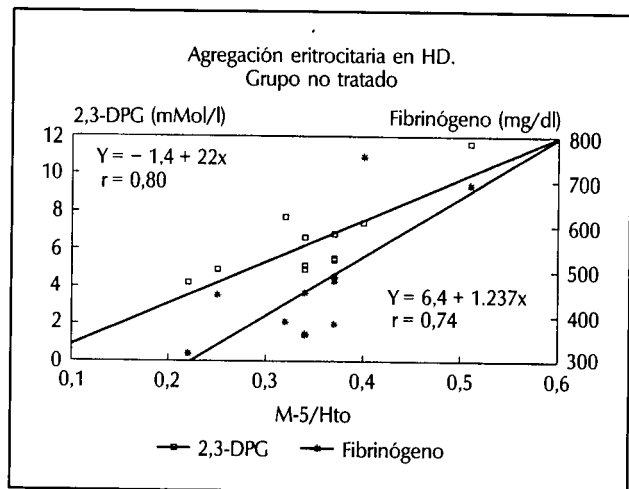


Fig. 4.—Correlaciones entre la agregación eritrocitaria corregida por el Hto, a alta shear rate (M-5/Hto) y el 2-3 DPG ($p < 0,05$, $r = 0,80$) y fibrinógeno ($p < 0,05$, $r = 0,74$) en el grupo de pacientes no tratados con rHuEPO.

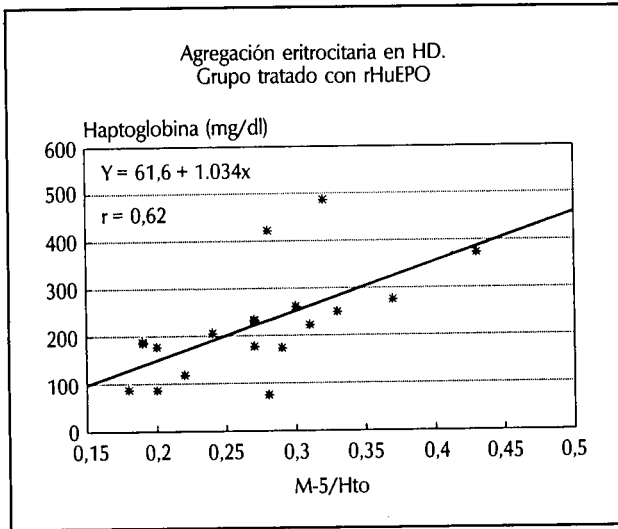


Fig. 5.—Correlaciones entre la agregación eritrocitaria corregida por el Hto, a alta shear rate (M-5/Hto) y la haptoglobina ($p < 0,05$, $r = 0,62$) en el grupo de pacientes tratados con rHuEPO.

námicas, que expresan el tiempo en que se efectúa la respuesta. Las propiedades dinámicas intervienen en la recuperación de la forma original, una vez que cesa dicha fuerza. Los diferentes métodos de que disponemos para medir la deformabilidad pueden analizar distintos aspectos implicados en este amplio concepto. No es de extrañar por ello la diversidad de resultados obtenidos en distintas publicaciones^{4,6-8}. Quizá la medida más simple y más difundida sea la de la filtrabilidad, si bien su metodología presenta numerosas variantes de unos trabajos a otros. Otro factor a considerar es el momento del tratamiento con rHuEPO en que se efectúa el estudio. En las fases iniciales del tratamiento se produce un incremento en la tasa de reticulócitos y hematíes jóvenes², que pueden influir sobre las determinaciones de la deformabilidad. Estas células no sólo tienen distinto volumen, sino diferentes características en sus membranas respecto a hematíes de mayor edad. Nuestro trabajo obvia esta faceta al estar realizado en una fase de estabilización del tratamiento: media, 16 ± 8 meses.

Nuestro estudio muestra un ligero incremento en la deformabilidad eritrocitaria en los pacientes tratados con rHuEPO, si bien no existe diferencia significativa entre los controles y los pacientes dializados. De todos modos, el tratamiento con rHuEPO aumenta la deformabilidad eritrocitaria, con lo que coincidimos con Lerche y cols.⁶, aunque los métodos empleados por ellos son muy distintos a los nuestros.

Tal vez donde nuestros resultados difieran más de lo publicado sea en lo referente a la agregación eritrocitaria. Coincidimos con la mayoría de los autores en que los hemodializados tienen una agregación eritrocitaria mayor que los sujetos sanos. Encontramos que el tratamiento

con rHuEPO reduce la agregación. Si además tenemos en cuenta la variación del Hto, expresando la agregación de la forma MEA/Hto, las diferencias observadas entre los grupos alcanzan una mayor significación estadística, lo que indica que el número de células existentes condiciona de algún modo la agregación de las mismas.

La diferente agregación entre controles y pacientes hemodializados es concordante con las tasas de fibrinógeno halladas por nosotros en ambos grupos, mayor significativamente ($p < 0,001$) en los hemodializados. La capacidad de agregación de los hematíes depende de factores intrínsecos a la membrana del hematíe y de algunas proteínas plasmáticas, capaces de establecer enlaces agregantes entre las células. El fibrinógeno aparece como la principal proteína involucrada en estos fenómenos. Más difícil de explicar es la disminución en la agregación eritrocitaria de los pacientes dializados tratados con rHuEPO, teniendo este grupo tasas de fibrinógeno más altas que los no tratados ($p < 0,01$). Cabe especular entonces que la rHuEPO no sólo induce cambios cuantitativos, sino también cualitativos, que afectarían a la membrana del hematíe haciéndolo menos agregable. Este aspecto habría que confirmarlo con estudios bioquímicos que pusiesen de manifiesto modificaciones en la membrana del hematíe. También podrían modificarse otras proteínas plasmáticas implicadas en la agregación, como son la α_2 macroglobulina, la IgM y haptoglobina. Esta última ha sido analizada en nuestro trabajo y no varía con el tratamiento.

Apenas hay ningún trabajo que analice las posibles variaciones del 2-3 DPG bajo la acción de la rHuEPO. Maeda lo hace en un trabajo experimental con ratas no urémicas, sin que encuentre variaciones significativas¹¹. Nosotros hallamos valores de 2-3 DPG aumentados en los pacientes hemodializados frente a controles ($p < 0,01$), hecho fácilmente explicable dada la anemia e hiperfosforemia de estos pacientes. Tras el incremento de la Hb, como consecuencia del tratamiento con rHuEPO, el 2-3 DPG no sufre alteraciones significativas, manteniéndose más elevado de lo normal probablemente debido al conocido aumento en la fosforemia en los pacientes hemodializados tratados con rHuEPO². Una tasa aumentada de 2-3 DPG, junto a un aumento en la cifra de la Hb, supondría una mejora evidente en la oxigenación de los tejidos con un menor gasto cardíaco, efecto ya demostrado en trabajos previos¹².

Las variaciones que el tratamiento con rHuEPO introduce en las correlaciones de la agregación con el fibrinógeno y el 2-3 DPG en los pacientes tratados, añade varios puntos de interés a nuestro trabajo. En el primer caso supondría la afirmación de un hecho ya demostrado, como es la participación de factores extracelulares en los mecanismos de agregación, de los que el fibrinógeno es uno de los más importantes. La correlación con el 2-3 DPG es más sorprendente, pues desconocemos que hasta la fecha se le reconozca un papel destacado en los mecanismos de agregación. La tasa alta de 2-3 DPG en la población urémica obligará a investigar más este campo para

analizar su participación en los mecanismos de agregación eritrocitaria de los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes tratados con rHuEPO aparece una correlación positiva ($p < 0,05$) entre agregación y haptoglobina, desapareciendo la existente con el 2-3 DPG en los no tratados. Puesto que el tratamiento no ocasiona variaciones significativas en la cifra de haptoglobina, la explicación más probable a este hallazgo, no referido en la literatura a nuestro alcance, es que posiblemente dicho tratamiento no sólo condiciona un aumento en la producción de glóbulos rojos por la médula ósea, sino que tal vez modifique de alguna manera las características de la membrana de los hematíes formados frente a los habituales del paciente urémico no tratado. Esto haría que se comporten de distinta manera ante los factores que regulan la agregación eritrocitaria. El hecho de que la haptoglobina y la rHuEPO sean proteínas glicosiladas podría ser el nexo de unión de esta hipótesis.

Resumiendo, podemos afirmar que los parámetros hemorreológicos estudiados no se alteran negativamente al tratar con rHuEPO a los pacientes en hemodiálisis. El aumento del Hto incrementa evidentemente la viscosidad de la sangre, pero una mayor deformabilidad de los hematíes y una menor agregabilidad de los mismos contrarrestarían, al menos parcialmente, ese efecto, sobre todo en la microcirculación, donde más influencia ejercen estos parámetros.

Agradecimientos

Agradecemos a las Srtas. M.^a José Becedas y M.^a Carmen del Olmo, así como al resto de las ATS de la Unidad de Hemodiálisis, su valiosa colaboración en la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Eschbach JW y Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int*, 28:1-5, 1985.
2. Borrego FJ, Miguel JL, Zamorano A, Muñoz J, Bajo A, López-Revuelta K y Sánchez Sicilia: Tratamiento de la anemia de los pacientes en hemodiálisis con eritropoyetina humana recombinante. *Med Clin*, 97:687-692, 1991.
3. Matrai A, Whittington RB y Skalak R: *Clinical Hemorheology*. Martinus Nijhoff Publishers. Dordrecht, 9-71, 1987.
4. Brunner R, Steffen HM, Pollock M, Heidel M, Muller R, Degenhardt S y Baldamus CA: Blood rheology in hemodialysis patients treated with recombinant erythropoietin. *Cont Nephrol*, 76:306-314, 1989.
5. Schaefer RM, Leschke M, Strauer BE y Heidland A: Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol*, 8:441-453, 1988.
6. Lerche D, Schmith R, Zoellner K, Meier W, Paulistchke M, Distler B y Klinkmann H: Rheology in whole blood and in red blood cells under recombinant human erythropoietin therapy. *Cont Nephrol*, 6:229-305, 1989.
7. MacDougall IC, Davies ME, Hutton RD, Coles GA y Williams JD: Rheological studies during treatment of renal anaemia with recombinant human erythropoietin. *British J Haematology*, 77:550-558, 1991.
8. Barbas J: Eritropoyetina e hemorreologia. A infancia da arte. *Rev Port Nefrol e Hipert*, 5:67-71, 1991.
9. Canaud B, Donadieu P, Polito C, Rivory JP, Mathieu-Daudé JC, Peterlongo F y Mion C: Erythropoietin-associated hypertension: what role for blood viscosity. *Nephron*, 51:430-431, 1989.
10. Koppensteiner R, Stockenhuer F, Yahm C, Balcke P, Minar E y Ehringer H: Changes in determinants of blood rheology during treatment with haemodialysis and recombinant human erythropoietin. *Br Med J*, 300:1626-1627, 1990.
11. Maeda N, Kazunori K, Tateishi N, Suzuki Y, Sekiya M; Taniguchi T, Seike M, Nakajima T, Shiga T, Tanaka K y Shinkura H: Rheological properties of erythrocytes in recombinant human erythropoietin-administered in normal rat. *British J Haematology*, 73:105-111, 1989.
12. Miguel JL, Ortuño F, Borrego J, Muñoz J, Caparrós G y Miranda B: Efecto del tratamiento con eritropoyetina sobre la capacidad de esfuerzo físico en pacientes en hemodiálisis (Abstract). *Nefrología*, 9:56, 1989.