

# Insuficiencia renal crónica (IRC) y función respiratoria (FR). Influencia del tratamiento con hemodiálisis (HD) frente al trasplante renal (TR)

AM.L. Mateo-Lázaro <sup>a</sup>, F. Berisa-Lozanitos <sup>b</sup>, C.M. Cortes <sup>a</sup>,  
A. Gascón-Mariño <sup>b</sup>, A. Plaza <sup>a</sup>, E. Beser-Puig <sup>b</sup>, P. Prieto <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Sección de Neumología. <sup>b</sup> Sección de Nefrología.

<sup>c</sup> Sección de Medicina Preventiva. Hospital General Obispo Polanco. Teruel.

*Premio a la mejor comunicación, congreso de la SEDYT, Teruel 2002.*

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) origina en la región pulmonar diversos cuadros clínicos –como pulmón urémico, neumonitis urémica, enfermedad pleural urémica y calcificaciones pleurales y parenquimatosas–, e incrementa el riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar. Desde el punto de vista funcional se ha asociado a un patrón respiratorio restrictivo con alteración en la capacidad de difusión secundario al aumento de la permeabilidad vascular, a la sobrecarga líquida con incremento de la presión hidrostática y a la presencia de fibrosis intersticial [1,2]. Hasta en un 80% de los pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP) presentan alteraciones de la función respiratoria (FR) [3].

El tratamiento de la IRC con HD provoca cambios gasométricos y funcionales. Durante la HD se produce hipoxemia, relacionada con el tipo de membrana utilizada y con el líquido de la diálisis [4-11], así como cambios en la relación ventilación/perfusión. La noche siguiente a la diálisis también se origina hipoxemia, secundaria a apneas centrales relacionadas con la utilización de acetato [12-14]. Desde el punto de vista funcional, la HD provoca cambios en los volúmenes pulmonares: incremento de la capacidad pulmonar total (TLC) y de la capacidad vital forzada (FVC), así como disminución del volumen residual (VR) [15]. En los flujos, un incremento del volumen espirado en el primer segundo (FEV1), de los mesoespiratorios (FEF 25-75) y de la capacidad de difusión pulmonar (DLCO), que se relaciona probablemente con la pérdida de peso y la corrección de los trastornos hidrosalinos. Asimismo, mejoras en los valores gasométricos PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>, que pueden ser el resultado de un incremento de los flujos en las vías finas y una mejora de las relaciones ventilación/perfusión.

Sin embargo, los cambios que a largo plazo provoca la HD o el trasplante renal (TR) en los parámetros de FR son poco conocidos. Este estudio se planteó para valorar cómo influye

la HD a lo largo del tiempo en los parámetros funcionales respiratorios y compararlos con los que origina el TR en un mismo paciente.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyen en el estudio a todos los pacientes que inician HD en nuestro centro con las siguientes premisas: sin otra enfermedad aguda; no fumadores al menos dos meses antes; si cumplían criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma bronquial (AB), debían estar estables al menos tres meses antes con tratamiento de base, y en condiciones físicas y psíquicas que los haga capaces de realizar las pruebas.

Se recogen en el protocolo las causas de IRC, el tipo de membrana y de líquido utilizado durante las sesiones de HD. Las pruebas de función respiratoria se realizan siempre por la misma ATS y con el mismo equipo analizador de la función pulmonar (COLLINS GS/plus), dotado de espirómetro, neumotacómetro, campana seca con sello circular de látex para la mezcla de gases para determinar el volumen residual y DLCO por el método de la respiración única. El helio se analiza por conductividad térmica y para el monóxido de carbono (CO) por sistema infrarrojo. Las presiones máximas inspiratorias (PIM) y espiratorias (PEM) se determinan según la técnica de Black y Hyatt [16] mediante un transductor de gradiente de presiones (Silbemed), incluido en el equipo. Los valores teóricos que utiliza el sistema son los de Cotes [17,18]. Las maniobras siguen las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) [19], e incluyen las siguientes variables: espirometría basal (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75, incremento del FEV1 posbroncodilatador), medidas de volúmenes pulmonares (TLC, volumen residual (VR), VR/TLC y capacidad de difusión pulmonar, relacionada con el volumen alveolar para el monóxido de carbono KCO, y ajustada a los gramos de hemoglobina en el momento de la

**Tabla I.** Causas de insuficiencia renal crónica.

	Número de casos
No glomerulares	9
Nefropatía diabética	6
Glomerulonefritis	5
Poliquistosis renal	3
Pielonefritis	1

**Tabla III.** Cambios de los parámetros de FR en GHD. N= 23. Intervalo de 11,3 meses.

	Media	Sd	Mínimo	Máximo	p
% FVC	1,78	12,24	-38,00	25,00	0,094
% FEV1	2,43	14,16	-46,00	25,00	0,204
% FEF 25-75	-3,52	15,60	-4,00	20,00	0,435
% TLC	1,71	9,20	-15,00	18,00	0,422
% RV/TLC	3,19	10,54	-8,00	44,00	0,435
KCO (mL/min/mmHg/VA)	-1,37	7,75	-35,00	2,30	0,394
PIM (mmHg)	-4,36	16,61	-43,00	34,00	0,131
PEM (mmHg)	-6,87	19,66	-56,00	53,00	0,062
Hb (g/dL)	1,22	1,73	-1,10	6,00	0,004 <sup>a</sup>

%: porcentaje de variación con relación al valor inicial. Test de Wilcoxon.  
<sup>a</sup> Significación de  $p < 0,05$ .

prueba). PIM, PEM. Los valores se expresan como porcentajes del valor teórico, excepto las presiones musculares, que se dan en valores absolutos en mmHg.

Una primera valoración funcional se realizó antes de la primera sesión de HD, y una segunda entre los 9 y 12 meses. Constituye el grupo bajo tratamiento en hemodiálisis GHD. A los pacientes que completaron el protocolo anterior y se sometieron a un trasplante renal se les repitió un tercer estudio funcional, con un intervalo de tiempo entre uno y dos años tras el trasplante. Constituyen el grupo de trasplantados GT. Se hallan las diferencias entre el inicio y el año del tratamiento para el GHD, media y desviación estándar (DE), y se utilizan pruebas no paramétricas (test de Wilcoxon) para el GT. Se considera que existe una asociación estadísticamente significativa cuando el error alfa es menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ); las diferencias se establecen como significativas para el GHD si  $p < 0,05$ . Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio, que aprobó el Comité de Ética de Hospital Obispo Polanco de Teruel.

## RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión un total de 28 pacientes, y 23 completaron el estudio que formaron el GHD. De

**Tabla II.** Valores de función pulmonar en el GHD al iniciar el tratamiento.

Variable	Media	Sd	Mínimo	Máximo
% FVC	80,57	20,6	44,00	112,00
% FEV1	83,39	23,16	42,00	124,00
% FEV1 /FVC	77,83	9,98	59,00	96,00
% FEF 25-75	90,26	42,83	27,00	165,00
% TLC	96,59	14,65	63,00	127,00
% RV/TLC	42,27	9,56	26,00	59,00
% KCO	93,41	15,41	70,00	126,00
PIM (mmHg)	61,18	27,47	24,42	107,42
PEM (mmHg)	70,62	31,80	23,51	155,84
Hemoglobina (g/dL)	10,6	1,63	7,10	13,00

%: valores expresados como porcentaje del valor teórico. FVC: capacidad vital forzada. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FEF 25-75: flujos entre el 25-75% de la VCF. TLC: capacidad pulmonar total. RV: volumen residual. KCO: capacidad de difusión pulmonar para el CO en relación con el volumen alveolar. PIM: presión inspiratoria máxima. PEM: presión espiratoria máxima.

ellos, 12 fueron trasplantados una vez completado el estudio anterior, pero sólo en nueve casos (GT) fue posible por diversas causas repetir el estudio de FR.

En el GHD predomina el sexo masculino (18 hombres sobre seis mujeres), con una edad media de  $56 \pm 16,24$  años. Entre las causas de IRC predominan las no glomerulares 9/23 y la nefropatía diabética 6/23 (Tabla I). El tipo de membrana que se utilizó fue no biocompatible en 22 de los 23 casos, y el tipo de líquido se distribuyó de la siguiente forma: bicart 30 en 16 casos y renofundina en ocho. El 75% de los pacientes no presentaban otra patología que su IR; en un caso se asoció con una cardiopatía isquémica, y en cuatro se les diagnosticó de asma bronquial, todos ellos en fase de estabilidad clínica.

Los valores medios de los parámetros funcionales se exponen en la tabla II. 14 pacientes (62,5%) presentaron criterios de normalidad funcional, en tres se encontró un patrón ventilatorio restrictivo de grado leve; en tres más, una obstrucción de grado leve, y en otros tres una obstrucción de grado moderado. Entre el primer y segundo estudio transcurrieron  $11 \pm 1,8$  meses. Las modificaciones de los valores espirométricos no alcanzaron diferencias superiores a las que se consideran propias de la variabilidad de la prueba [20]. Tampoco para el resto de las variables la diferencia alcanzó una significación estadística, a excepción de los valores de la hemoglobina.

Las variaciones de las pruebas de función en el GT son más relevantes. El tiempo medio transcurrido desde el trasplante a la realización de las pruebas fue de  $18,29 \pm 6,3$  meses, y las diferencias en los parámetros funcionales se pueden ver en la tabla IV. Destaca un incremento en los valores espirométricos

**Tabla IV.** Comparación de los cambios en FR durante HD o tras TR. N= 9.

	Cambios durante la HD				Cambios tras el trasplante renal				P
	Mediana	St	Mínimo	Máximo	Mediana	St	Mínimo	Máximo	
% FEV1	1,00	8,77	-14,00	18,00	16,00	11,81	-2,00	29	0,036 <sup>a</sup>
% FVC	0,00	5,15	-9,00	8,00	11,00	11,86	-15,00	24,00	0,044 <sup>a</sup>
% FMF	-6,00	14,58	-40,00	8,00	18,00	16,68	-13,00	38,00	0,021 <sup>a</sup>
% KCO	1,00	0,87	-0,93	2,00	0,66	1,08	-0,78	2,09	0,866
% TLC	2,00	7,81	-15,00	6,00	2,00	17,12	-12,00	43,00	0,528
PEM (mmHg)	-2,00	12,14	-30,8	8,79	-5,29	20,48	-60,00	4,80	0,263
PIM (mmHg)	-4,00	1,94	-18,56	16,66	-14,24	29,70	-52,00	58,68	0,327
Hb (g/dL)	0,90	1,44	-0,60	3,50	1,95	1,85	0,00	6,00	0,080

Test de Wilcoxon. <sup>a</sup> Significación si  $p < 0,05$ .

(FVC, FEV1 y FMF) con significación estadística, mientras que no lo hace ni la KCO ni las presiones que miden la fuerza de los músculos respiratorios.

## DISCUSIÓN

Los efectos que la HD provoca en la función del pulmón los describió Sherlock en 1977 [21]; desde entonces los motivos de la hipoxemia han sido objeto de estudio con diversas interpretaciones sobre la fisiopatología. En la actualidad, la mejor combinación para evitarla es el uso de membranas biocompatibles y diálisis con bicarbonato. Se sigue investigando sobre las interacciones que la estructura de la membrana de la diálisis tiene en la activación del complemento, la agregación de leucocitos y las anomalías pulmonares que podrían explicar diversos cuadros clínicos. Las pruebas de función respiratoria a largo plazo han tenido menos interés de investigación, según se desprende de la revisión de la literatura. Probablemente, al requerir una gran colaboración para que sean válidas hace que no puedan aplicarse universalmente a todos los pacientes bajo este tratamiento. Un número importante de los que inician HD presentan diversas circunstancias que hacen que su valoración no sea posible. La edad media elevada, la debilidad muscular acompañante a la IRC, especialmente tras la diálisis, y las alteraciones en la comprensión que dificultan una técnica correcta son los motivos más frecuentes que hicieron imposible incluir a todos los que iniciaron el tratamiento en nuestro centro. En un estudio previo en el que se valoraba los efectos que la HD tiene sobre la espirometría—se hizo una antes y otra inmediatamente después del tratamiento—, solamente fueron capaces de realizarla 17 de 28 casos, todos ellos por agotamiento físico [22]. Esto da idea de por qué no abundan los trabajos en este sentido y de la escasez del número de pacientes. En el estudio actual, a estas dificultades propias del tipo de exploración se añade el no disponer de una unidad de trasplante. A los pacientes sometidos a este tratamiento se les ha seguido en otro centro, y por tanto es difícil recaptarlos. En

su mayoría proceden del medio rural, lo que dificulta más su reclutamiento por las dificultades de transporte.

La HD provoca una mejora de los parámetros espirométricos (% FEV1 y % FVC % FMF), y está relacionada con la pérdida de peso y la corrección de los trastornos electrolíticos que se producen con la diálisis [23,24]. Esto se confirmó también en el estudio referido, donde el incremento del FEV1 se asoció con el peso perdido con  $r = 0,638$ . El incremento de volúmenes pulmonares (TLC) también se debe a la disminución del líquido pulmonar, tanto intra como extravascular, como se ha confirmado con la tomografía axial computarizada (TAC) [25]. En el estudio actual, que valora los cambios no debidos a los efectos inmediatos de la HD, sino a lar-

go plazo (intervalo de 11,3 meses), los cambios que sufren las variables espirométricas y los volúmenes, aunque incrementa un 1,7% la TLC, no alcanza una significación estadística. En el caso del grupo de trasplantados sí se produjeron incrementos significativos en los flujos (FEV1, FMF), pero no en la TLC. La KCO no mostró cambios significativos en ninguno de los grupos. El porqué de estas modificaciones en la espirometría, menos marcada que en los estudios que miden los efectos a corto plazo, puede derivarse del tipo de enfermo estudiado. Nuestro grupo lo componen pacientes que inician hemodiálisis, que puede considerarse con función pulmonar dentro de la normalidad y que el grupo de asma estaba estabilizado bajo un tratamiento broncodilatador. La capacidad de difusión que se ve más afectada en el tratamiento con diálisis peritoneal se ha descrito que persiste después del trasplante en otros estudios [3]. Este efecto parece deberse a que el edema intersticial que existe antes del trasplante progresa a la fibrosis pulmonar, lo que origina una pérdida en la capacidad de difusión pulmonar que por definición es irreversible. El trasplante renal tampoco parece que influya en los volúmenes pulmonares [26]. A propósito del asma bronquial, se ha descrito una relación entre la HD y la hiperreactividad bronquial [27]. En nuestro grupo, si bien existían cuatro pacientes con clínica de asma bronquial, este diagnóstico se hizo meses o años antes de iniciar la HD, mientras que en el resto del grupo el test broncodilatador, que se realizó sistemáticamente a todos en el primer estudio funcional, no demostró en ningún caso incrementos del FEV1 significativo, por lo que esta relación se pone en duda; podría deberse al no haberla detectado antes de iniciar los controles por su insuficiencia renal. En la insuficiencia renal existe una pérdida de función muscular. Las determinaciones de las PIM y PEM son un método no invasivo que permite evaluar la fuerza de los músculos respiratorios. La PEM refleja mejor la debilidad muscular generalizada, mientras que la PIM se relaciona mejor con el volumen pulmonar y el estiramiento diafragmático. Su determinación tiene gran utilidad en pro-

cesos neuromusculares, alteraciones específicas de los músculos respiratorios, patologías diversas de la caja torácica y otras situaciones clínicas. En la IRC se ha encontrado debilidad muscular con disminución tanto de la PEM como de la PIM [28]. Un factor que puede contribuir a la polineuropatía urémica es la hipoxemia repetida durante el tratamiento con HD [29]. En nuestro grupo se confirma esta debilidad muscular, que no mejora tras el trasplante renal. Este efecto podría explicarse por la necesidad de un tratamiento esteroideo tras la intervención. Estos fármacos alteran la función muscular por distintas vías (estimulando la proteólisis e inhibiendo la síntesis proteica y el transporte de aminoácidos dentro del músculo para la neoglucogénesis). Todo esto conduce a una debilidad muscular, atrofia y miopatía [30], aunque estos efectos van a depender de diversas variables, como el tipo de músculo, el tipo y la dosis de esteroide utilizado, el nivel de actividad muscular y la coexistencia de desnutrición. Esto parece justificar por qué el trasplantado no sólo no consigue mejorar variables de fuerza muscular, sino que empeora. La función muscular se ha relacionado con la corrección de la anemia tras el tratamiento con eritropoyetina [31], y ha provocado incrementos no sólo en la capacidad de difusión pulmonar, sino también en la MMV, FVC y PF. Durante el tiempo de tratamiento con HD, la hemoglobina mejora de forma significativa, pero tras el trasplante, aunque el incremento es mayor, no alcanza una significación estadística. Los efectos de los esteroides pueden estar contrarrestando los efectos positivos que el incremento en las cifras de hemoglobina tendría sobre la función muscular. Tampoco la

**Tabla V.** Correlación entre cambios en gramos de hemoglobina y variables funcionales.

	Grupo Hemodiálisis		Grupo Trasplante	
	R	S	R	S
% FEV1	0,332	0,122	0,205	0,626
% FVC	0,309	0,151	0,410	0,313
% FMF	0,018	0,934	0,228	0,588
% TLC	0,307	0,175	0,285	0,536
PIM	0,139	0,536	0,208	0,655
PEM	0,181	0,420	0,049	0,917

relación entre cambios en la HB supera el 0,5 en ninguno de estos parámetros de nuestro estudio (Tabla V).

En resumen, en pacientes con función pulmonar normal o déficit de grado leve-moderado, la HD no parece influir significativamente en los parámetros espirométricos, que se incrementan de forma más importante tras el trasplante renal. Éste no es capaz de modificar los valores en la capacidad de difusión, y tampoco hace aumentar parámetros que miden la fuerza de los músculos respiratorios. Probablemente la fibrosis intersticial establecida antes del trasplante y el tratamiento esteroideo postrasplante explicarían esta nula mejoría.

## BIBLIOGRAFÍA

- De Broe M, Lins RL, De Backer W. Pulmonary Aspects of Diálisis Patients. In JF Winchester, ed. Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Academic Publishers; 1996. p. 1034-48.
- Rodríguez M. Complicaciones respiratorias en la insuficiencia renal crónica. In Llach F, Valderrábano F, eds. Insuficiencia Renal Crónica. Madrid: Norma; 1990. p. 435-43.
- Bus A, Gabriel R. Pulmonary function in chronic renal failure: effects of dialysis and transplantation. *Thorax* 1991; 46: 424-8.
- Wiegmann TB, MacDougall ML, Diederich DA. Dialysis leukopenia, hypoxemia, and anaphylatoxin formation: effect of membrane, bath, and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 418-24.
- De Broe ME, Heyrman RM, De Backer WA, Verpooten GA, Vermeire PA. Pathogenesis of dialysis-induced hypoxemia: a short overview. *Kidney Int* 1988; (Suppl 24): S57-61.
- Amato M, Salvadori M, Bergesio F, Messeri A, Filimberti E, Morfini M. Aspects of biocompatibility of two different dialysis membranes: cuprophane and polysulfone. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 175-80.
- Van Geelen JA, Woittiez AJ, Schalekamp MA. Bicarbonate versus acetate hemodialysis in ventilated patients. *Clin Nephrol* 1987; 28: 130-3.
- Ross EA, Tashkin D, Chenoweth D, Webber MM, Nissen AR. Pulmonary leukosequestration without hypoxemia during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 367-74.
- Vinay P, Cardoso M, Tejedor A, Prud'homme M, Levelille M, Vinet B, et al. Acetate metabolism during hemodialysis: metabolic considerations. *Am J Nephrol* 1987; 7: 337-54.
- Peces-Serrano R, Fernández-Vega F, Álvarez-Grande J. Hypoxemia during hemodialysis in patients with impairment in pulmonary function. *Nephron* 1986; 42: 14-8.
- Salvadeo A, Segagni S, Poggio F, Galli F, Picardi L, Villa G, et al. Acid-bas balance and respiratory response during biofiltration with polyacrylonitrile membrane. *Int J Artif Organs* 1986; 9: 43-8.
- Jean G, Piperno D, Francois B, Charra B. Sleep apnea incidence in maintenance hemodialysis patients: influence of dialysate buffer. *Nephron* 1995; 71: 138-42.
- Grzeczak W, Zukowska SE, Kokot F, Krzywiecki A, Pudelski J. Effect of hemodialysis on the functional status of small airways and partial pressure of oxygen and carbon dioxide in the blood of patients with chronic uremia. *Pneumol Pol*; 57: 165-9.
- Pitcher WD, Diamond SM, Henrich WL. Pulmonary gas

- exchange during dialysis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1136-41.
15. Wanic-Kossowska M. Ventilation and gas exchange in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis (HD) and intermittent peritoneal dialysis (IPD). *Pol Arch Med Ween* 1996; 96: 442-50.
  16. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressure: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 696-702.
  17. Cotes JE. *Lung function*. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1979.
  18. Cotes JE, Hall AM. The transfer factor for the lung; Normal values in adults. In Arcangeli P, ed. *Normal values for respiratory function in man*. Torino: Panminerva Medica; 1970. p. 327-43.
  19. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Espirometría forzada. In Caminero-Luna JA, Fernández-Fau L, eds. *Recomendaciones SEPAR*. Barcelona: Doyma; 1988.
  20. Díez-Hernández A, Tobal-González M. La interpretación de la espirometría: ¿dónde nos encontramos? *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 475-82.
  21. Sherlock J, Ledwith J, Letteri J. Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: reflex response to removal of CO<sub>2</sub> across the dialyzer. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23: 406-10.
  22. Mateo ML, Plaza A, Berisa F, Beser E, Gascón A, Iglesias E, et al. Espirometría en Hemodiálisis. VII Reunión Científica de la Sociedad Aragonesa de Nefrología. Teruel. Junio de 1998.
  23. Alves J, Hespanhol V, Fernandes J, Marques EJ. Spirometric alterations caused by hemodialysis. Their relation to changes in the parameters commonly used to measure hemodialysis efficiency. *Acta Med Port* 1989; 2: 195-8.
  24. Dujic Z, Tocilj J, Ljutic D, Eterovic D. Effects of hemodialysis and anemia on pulmonary diffusing capacity, membrane diffusing capacity and capillary blood volume in uremic patients. *Respiration* 1991; 58: 277-81.
  25. Metry G, Wegenius G, Hedenstrom H, Wikstrom B, Danielson BG. Computed tomographic measurement of lung density changes in lung water with hemodialysis. *Nephron* 1997; 75: 394-401.
  26. Chan CH, Lai CK, Li PK, Leung CB, Ho AS, Lai KN. Effect of renal transplantation on pulmonary function in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1996; 16: 144-8.
  27. Bazzi C, Amaducci S, Arrigo G, Colombo B, Moreni E, D'Amico G. Bronchial responsiveness in patients on regular hemodialysis treatment of very long duration. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 802-5.
  28. Tkacova R. Pulmonary function in patients with chronic kidney failure. *Vnitr-Lek* 1995; 41: 271-4.
  29. Vita G, Savica V, Milone S, Trusso A, Bellinghieri G, Messina C. Uremic autonomic neuropathy: recovery following bicarbonate hemodialysis. *Clin Nephrol* 1996; 45: 56-60.
  30. Borzone G. Factores sistémicos con potencial acción sobre la función muscular periférica en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 257-61.
  31. Uçok K, Gobkel H, Yeksan M, Bediz CS, Eser C, Yurk S, et al. The effects of rHuEPO administration on pulmonary functions in haemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 336-8.