



Impacto de la anemia en la EPOC

Javier de Miguel Díez^{a,*}, María Jesús Chillón Martín^a, Manuel Méndez Bailón^b
y José Luis Álvarez-Sala^c

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^cServicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Anemia de los trastornos crónicos
Pronóstico

La frecuencia de la anemia puede ser más elevada de lo esperado en los pacientes que padecen una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En algunos estudios se han detectado prevalencias que alcanzan un 33%, lo que contrasta con la idea habitual que relaciona la EPOC con la poliglobulia secundaria. Entre los factores de riesgo que se asocian con el desarrollo de una anemia en estos pacientes se encuentran la edad avanzada, la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la disminución del índice de masa corporal. La anemia es, además de un trastorno frecuente en la EPOC, un índice de mal pronóstico y determina una morbimortalidad mayor en esta enfermedad. En relación con el tratamiento, a pesar de los posibles beneficios clínicos que podrían derivarse de la corrección de la anemia en estos casos, las evidencias científicas que certifican la importancia de su efecto en el pronóstico de la EPOC son aún escasas.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Impact of anemia on COPD

ABSTRACT

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease,
Anemia of chronic disease
Prognosis

The frequency of anemia may be higher than expected in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Some studies have detected a prevalence of 33%, contrasting with the common idea that associates COPD with secondary polyglobulia. Among the risk factors associated with the development of anemia in these patients are advanced age, the severity of airflow obstruction and reduction in body mass index. In addition to being a frequent disorder in COPD, anemia is also a poor prognostic factor and leads to greater morbidity and mortality in this disease. Despite the possible clinical benefits of successfully treating anemia in these patients, the scientific evidence supporting the importance of its effect on the prognosis of COPD is scarce.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema importante de salud pública, que se asocia con una morbimortalidad elevada. La prevalencia de la EPOC en España es del 9,1% en los individuos de edades comprendidas entre los 40 y los 70 años. En el mundo, la EPOC es la cuarta causa de muerte y su pronóstico se relaciona con múltiples factores ligados a la gravedad de la enfermedad. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁),

obtenido después de inhalar un broncodilatador, es el parámetro que, tradicionalmente, se ha considerado como el mejor criterio predictor de la supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, la EPOC produce manifestaciones sistémicas que no siempre se relacionan con esta variable. De hecho, se han identificado otros factores que predicen la mortalidad, independientemente de la función pulmonar, como el índice de masa corporal (IMC), la disnea, la capacidad de ejercicio, la hiperinsuflación, la calidad de vida, el número de exacerbaciones, la inflamación sistémica y algunas escalas multidimensionales¹. Otras consecuencias de la respuesta inflamatoria anormal que se produce en esta enfermedad, como el síndrome anémico, también pueden tener importantes implicaciones pronósticas (tabla 1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que existe anemia cuando la tasa de hemoglobina es inferior a 13 g/dl en los varo-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmiguel.hgugm@salud.madrid.org (J. de Miguel Díez).

Tabla 1

Manifestaciones sistémicas que pueden aparecer en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que se relacionan con la inflamación sistémica

Pérdida de peso
Debilidad muscular
Enfermedad cardiovascular
Depresión
Osteoporosis
Diabetes mellitus
Úlcera péptica
Cáncer
Anemia

nes o a 12 g/dl en las mujeres². La anemia de los trastornos crónicos, también llamada *anemia secundaria* y *anemia normocítica-normocrómica*, es muy frecuente y suele aparecer en las enfermedades de larga evolución, sobre todo cuando son de naturaleza inflamatoria o neoplásica³. Su relación patogénica con las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral y los mediadores celulares ha llevado a que algunos autores hayan comenzado a denominarla *anemia inflamatoria*⁴.

La anemia inflamatoria se ha asociado tradicionalmente con trastornos crónicos muy diversos, tanto infecciosos y neoplásicos, como sistémicos o autoinmunitarios. También se ha relacionado con los trasplantes de órganos sólidos, sobre todo si se produce un rechazo, y con la insuficiencia renal crónica, aunque en este caso el origen y los mecanismos patogénicos de la anemia pueden ser mucho más complejos (tabla 1)⁵. En los últimos años, ha aumentado el interés por la anemia inflamatoria que se observa en los pacientes que presentan otro tipo de enfermedades crónicas, generalmente progresivas e invalidantes por su morbilidad, por empeorar la calidad de vida o por la disnea que producen. Entre ellas se encuentra, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca, en la que se ha observado que la prevalencia de la anemia se correlaciona con la clase funcional según la clasificación de la *New York Heart Association*, con el número y la frecuencia de los reingresos hospitalarios y con la tasa de mortalidad⁶.

La EPOC comparte con la insuficiencia cardíaca algunos de los mecanismos patogénicos implicados en el origen de la anemia inflamatoria. En numerosos estudios se ha encontrado un aumento en los valores séricos de algunos marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR] ultrasensible e IL) en los pacientes que presentan una agudización de su EPOC⁷. Es más, aunque la poliglobulia secundaria hipóxica se ha considerado tradicionalmente como la alteración hematológica más característica de la EPOC⁸, estudios epidemiológicos recientes, basados en el seguimiento de cohortes de pacientes, han hallado que la anemia es también una alteración frecuente y digna de tenerse en cuenta en el tratamiento integral de los individuos que tienen una EPOC. Efectivamente, esta anemia puede tener un impacto claramente perjudicial en diversos aspectos de la enfermedad, como la disnea, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. A continuación se revisan los aspectos epidemiológicos y patogénicos de la anemia de la EPOC, su impacto en la evolución de la enfermedad y las posibilidades terapéuticas existentes, tanto las actuales, como las que se vislumbran para un futuro próximo.

Epidemiología de la anemia en los pacientes con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La frecuencia de la anemia puede ser más elevada de lo esperado en los pacientes que tienen una EPOC. John et al⁹ detectaron, en un grupo de individuos con esta enfermedad y con un valor medio (\pm desviación estándar) del FEV₁ del 37 \pm 2% del predicho, una prevalencia de la anemia del 13%. En publicaciones más recientes se han registrado cifras incluso más elevadas, alrededor del 23%, próximas a las que se detectan en otros procesos crónicos, como la insuficiencia

cardíaca, y sólo inferiores a las que se aprecian en la insuficiencia renal crónica o en el cáncer en general^{10,11}. Estos resultados contrastan marcadamente con la idea clásica, ya mencionada, que tradicionalmente ha puesto a la EPOC en relación con la policitemia secundaria.

En el estudio observacional Antadir, efectuado en una población de 2.524 pacientes que padecían una EPOC y que estaban en régimen de oxigenoterapia continua domiciliaria, se observó que la prevalencia de la anemia era del 12,6% en los varones y del 8,2% en las mujeres¹². En el mismo sentido, en un trabajo estadounidense reciente, en el que se incluyó a una cohorte retrospectiva de 2.404 individuos diagnosticados de EPOC (en atención al sistema internacional de clasificación de las enfermedades CIE-9 de la OMS), a los que se valoró desde el año 1995 hasta el 2005, se demostró la existencia de una anemia en el 33% de los casos¹³. En España, en un estudio efectuado en un hospital de tercer nivel, a partir de 177 pacientes que tenían una EPOC, se encontró que en un 33% de los pacientes había una anemia clínicamente significativa. Se han obtenido resultados similares en otro estudio más reciente realizado en una población de pacientes ingresados por una reagudización de su EPOC¹⁴. Por tanto, cabe afirmar en atención a las publicaciones mencionadas, que la anemia tiene en la EPOC una frecuencia no despreciable, por lo que es posible, incluso, que su impacto en la historia natural de la enfermedad también sea relevante.

Desde un punto de vista patogénico, parece que los mecanismos habitualmente implicados en estos pacientes, en el origen del síndrome anémico, son la ferropenia y la inflamación secundaria, que dan cuenta de un 65% de los casos¹⁵. Parece claro también, de acuerdo con los estudios epidemiológicos antes referidos, que la prevalencia de la anemia en la EPOC es muy variable y oscila, según la población analizada, entre un 8 y un 33%. Esta disparidad en la prevalencia, ciertamente llamativa, pudiera deberse a varios factores, entre los que puede citarse los siguientes: a) casi todos los trabajos realizados hasta la fecha tienen un carácter retrospectivo, lo que limita su validez; b) los puntos de corte utilizados para definir la anemia han sido muy desiguales y sólo en algunas series se ha tenido en cuenta la definición establecida por la OMS al respecto; c) la gravedad de la EPOC y el estado evolutivo de los pacientes incluidos en los trabajos ha sido diferente, sin tenerse en cuenta que ambas circunstancias pueden ser factores determinantes en la aparición de la anemia, y d) la comorbilidad asociada a la EPOC, como la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca, que por sí mismas pueden ser causa de anemia, no siempre se han tenido en cuenta como factores de confusión en los pacientes estudiados.

De estos datos se desprende la conveniencia de efectuar nuevos trabajos prospectivos, metodológicamente bien diseñados, que incluyan a poblaciones homogéneas, al objeto de establecer la verdadera prevalencia de la anemia (definida según los criterios de la OMS) en la EPOC y en sus diferentes estadios de gravedad.

Patogenia de la anemia de los trastornos crónicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La anemia de los trastornos crónicos es un proceso que se ha descrito en diversas enfermedades en las que existe un componente inflamatorio asociado. La respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo que se producen en la EPOC incrementan la actividad celular (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T) y la liberación de diversos mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la IL-6 y la PCR, entre otros. Como consecuencia, estas sustancias aumentan en el suero y aparecen en las secreciones respiratorias de los pacientes que padecen una EPOC. Además, el grado de elevación de estos marcadores se correlaciona bien con el número de agudizaciones y se asocia también, de forma independiente, con la gravedad y la progresión de la enfermedad^{16,17}. De esta forma, los mediadores referidos intervienen en la patogenia de la anemia inflamatoria que

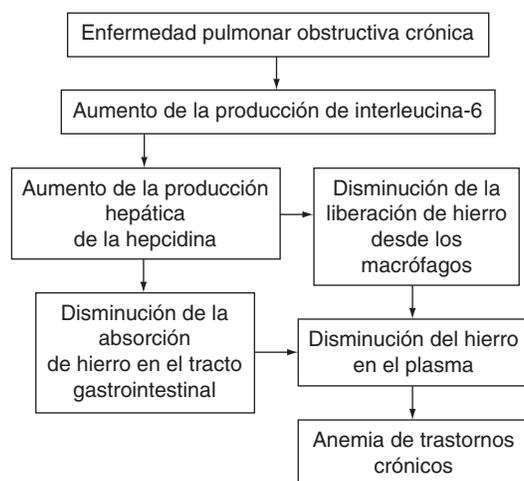


Figura 1. Papel de la hepcidina en la alteración del metabolismo del hierro en la anemia inflamatoria asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

se asocia a la EPOC al interferir en la eritropoyesis medular normal¹⁸. Y esto lo hacen a través de varios mecanismos, entre los que cabe destacar la alteración en el metabolismo del hierro, la modificación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la aparición de resistencias a la acción de la eritropoyetina sobre los eritroblastos medulares.

Algunos mediadores proinflamatorios, como la IL-6 y la hepcidina, reducen la absorción del hierro en el intestino y favorecen la acumulación de este elemento en el sistema reticuloendotelial. Disminuye así la disponibilidad del metal en la eritrona, con lo que se afecta la maduración de los precursores eritroides (fig. 1). La taquicardia y la vasoconstricción, secundarias a la hipoxemia propia de la EPOC, aumentan la secreción de aldosterona al activar el eje renina-angiotensina-aldosterona. El consiguiente hiperaldosteronismo secundario altera la hemopoyesis medular, además de producir una anemia hemodilucional, por retención hidrosalina, en los pacientes que padecen un *cor pulmonale* crónico.

En algunos enfermos, sobre todo en los que coexiste una insuficiencia renal, la tasa de eritropoyetina circulante se encuentra disminuida, con la consiguiente falta de actividad de la serie roja. En otros, por el contrario, está aumentada, lo que indica la existencia de una capacidad menor de respuesta de la médula ósea al estímulo eritropoyético. Esta resistencia se ha atribuido a la acción directa de algunas citocinas. Finalmente, la IL-1 y el TNF- α trastornan in vitro la expresión genética de la hormona, lo que podría traducirse en la EPOC por una secreción eritropoyética anómala.

Impacto de la anemia de los trastornos crónicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La anemia es, además de un trastorno frecuente en la EPOC, un índice de mal pronóstico de esta enfermedad. Aunque hay pocos estudios epidemiológicos al respecto, de los publicados hasta ahora parece deducirse que la anemia desempeña un papel pronóstico importante en la EPOC. Así, Celli et al¹⁹, por ejemplo, han señalado recientemente, al analizar el índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción al flujo aéreo, grado de disnea y test de la marcha de los 6 min), que la disminución del hematocrito se asocia con una mortalidad mayor en la EPOC. De hecho, los pacientes que murieron en este estudio tenían un hematocrito significativamente menor que los supervivientes.

En el estudio epidemiológico Antadir, antes citado, se ha señalado que la aparición de una anemia en los individuos que padecen esta enfermedad y que siguen un tratamiento con oxígeno continuo do-

miciliario determina, en comparación con los que no tienen anemia, una tasa mayor de ingresos, un aumento de la estancia media hospitalaria, un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud y, lo que es más importante aún, una mortalidad mayor¹². Además, la caída del hematocrito se asociaba con otros factores de mal pronóstico, como una edad avanzada, una disminución marcada de la función pulmonar (descenso del cociente entre el FEV₁ y la capacidad vital forzada) y una reducción del índice de masa corporal¹². Por otra parte, en el *National Emphysema Treatment Trial*, en el que se aleatorizó a los pacientes para ser tratados médicamente o quirúrgicamente, también se comprobó que la disminución de la hemoglobina actuaba como un factor predictor independiente de la mortalidad. Otras variables determinantes en el mismo sentido fueron la edad, la oxigenoterapia, el aumento del volumen residual y la elevación del índice BODE²⁰.

Desde un punto de vista diferente, hay estudios que indican que el descenso crónico de los valores de hemoglobina podría afectar de forma negativa a los pacientes que tienen una EPOC. Así, por ejemplo, Cappell y Nadler²¹ detectaron que el fallecimiento por una hemorragia digestiva era más frecuente en los pacientes con una EPOC que en los que, teniendo una hemorragia digestiva, no padecían esta enfermedad y que, asimismo, en los que la tenían pero no sangraban. Más recientemente, se ha comprobado también que el tratamiento subóptimo de la enfermedad pulmonar, la insuficiencia renal preoperatoria, la presencia de una coronariopatía y la reducción del hematocrito son factores que se asocian significativamente con una evolución más desfavorable en los pacientes con una EPOC intervenidos de forma electiva por un aneurisma aórtico²².

Tratamiento de la anemia de los trastornos crónicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Uno de los aspectos relevantes de la anemia es el que se refiere a su carácter potencialmente reversible y tratable, incluso en el caso de los pacientes crónicos, como son los que tienen una EPOC. Sin embargo, a pesar de los posibles beneficios clínicos que parece que pueden obtenerse del tratamiento de la anemia en estos individuos, las evidencias científicas sobre el efecto de esta corrección en el pronóstico de la EPOC son aún escasas.

Algunos estudios preliminares indican que el tratamiento de la anemia en la EPOC repercute de forma favorable en la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Así, por ejemplo, Schonhofer et al^{23,24} han llevado a cabo, en el ámbito de los cuidados intensivos, 2 estudios en pacientes anémicos con una EPOC, en los que, tras una transfusión de varios concentrados de hematíes, el aumento de la tasa de hemoglobina se asoció con una reducción significativa en el trabajo respiratorio, en el esfuerzo muscular y en la ventilación minuto. Sin embargo, es cierto que la evidencia científica en este sentido es escasa, por lo que, a fecha de hoy, hay pocos datos en cuanto a cuál es la mejor opción terapéutica para corregir la anemia de los pacientes que tienen una EPOC.

Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos con fármacos orientados al tratamiento de la anemia en estos pacientes y toda la información disponible al respecto deriva de estudios llevados a cabo en otros procesos crónicos, sobre todo en la insuficiencia cardíaca. En general, la corrección de la ferropenia puede conseguirse con hierro administrado por vía oral o intravenosa. Si la absorción intestinal es normal, los suplementos orales suelen ser suficientes, siempre que se mantengan el tiempo suficiente (meses), preferiblemente a dosis bajas para favorecer la tolerancia digestiva. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca y en la EPOC que cursa con un *cor pulmonale* crónico y, por tanto, con un estasis intestinal importante, parece ser más efectivo el hierro administrado por vía parenteral. Últimamente se ha indicado que el aumento de los valores séricos de la hepcidina podría ser un buen marcador de la respuesta al tratamiento marcial en estos enfermos. Estas recomendaciones, quizás

aún algo aventuradas, encuentran un respaldo científico, además de en la experiencia clínica de algunos grupos, en trabajos publicados recientemente²⁵. En el momento actual se encuentra en marcha el ensayo clínico multicéntrico denominado *Iron-Hf*, cuyo objetivo se cifra en aportar nuevas evidencias sobre la seguridad y la eficacia del hierro intravenoso en la corrección de la anemia de los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca y una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo²⁶. En este sentido, la relevancia del tratamiento parenteral con hierro en la EPOC es aún una incógnita, por lo que es obvio que se requieren ensayos clínicos encaminados a objetivar su utilidad y seguridad en estos pacientes.

Otra posibilidad terapéutica aún por explorar en los individuos que tienen una EPOC y que presentan, además, un síndrome anémico es la administración de eritropoyetina. En este sentido, se ha planteado la hipótesis de que los efectos observados en el rendimiento muscular en los atletas no anémicos tratados con eritropoyetina podrían apreciarse también en los pacientes con una EPOC. La administración de eritropoyetina se ha asociado con efectos positivos en el transporte del oxígeno muscular durante el ejercicio en los pacientes con una insuficiencia renal crónica²⁷. Este efecto debería ser útil, al menos teóricamente, en la disfunción muscular de la EPOC. No obstante, es necesario realizar estudios específicos en estos pacientes para aclarar si la administración de eritropoyetina aporta o no nuevas perspectivas en el tratamiento de la anemia en estos enfermos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
- World Health Organization. Nutritional anemia: report of a WHO scientific group. Ginebra: World Health Organization. 1968. Tech Rep Sr. 1968;405:5-37.
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Rev. 2002;16:87-96.
- Means RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr Hematol Rep. 2003;2:116-21.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. The prevalence of anemia in persons age 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004;104:2263-8.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. Circulation. 2003;107:223-5.
- Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;22(Suppl 46):5s-13s.
- Álvarez-Sala Walthier JL. Poliglobulias secundarias hipóxicas. Arch Bronconeumol. 1989;25:282-94.
- John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. Chest. 2005;127:825-9.
- Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Cost Eff Resour Alloc. 2006;4:17.
- John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. Int J Cardiol. 2006;111:365-70.
- Chambellan A, Chailleux E, Similowski T and the Antadir observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. Chest. 2005;128:1201-8.
- Shorr AF. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. Curr Med Res Opin. 2008;24:1123-30.
- De Miguel J, Castuera A, Pérez C, Lucero S, Ferreira A, Fuentes M, et al. Anemia en la EPOC. Prevalencia y factores asociados. Rev Patol Respir. 2008;11(Suppl 1):50.
- Portillo K, Belda J, Anton P, Casan P. Alta frecuencia de anemia en pacientes de EPOC admitidos en un hospital terciario. Rev Clin Esp. 2007;207:383-7.
- Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2:26-33.
- Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:71-8.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352:1011-23.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:1005-12.
- Martínez FJ, Foster F, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1326-34.
- Cappell MS, Nadler SC. Increased mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A case controlled, multiyear study of 53 consecutive patients. Dig Dis Sci. 1995;40:256-62.
- Upchurch Upchurch GR Jr, Proctor MC, Henke PK, Zajkowski P, Riles EM, Ascher MS, et al. Predictors of severe morbidity and death after elective abdominal aortic aneurysmectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Vasc Surg. 2003;37:594-9.
- Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med. 1998;26:1824-8.
- Schonhofer B, Bohrer H, Kohler D. Importance of blood transfusion in anemic patients with COPD and unsuccessful weaning from respirator. Med Klin. 1999;94(Suppl 1):70-2.
- Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1225-7.
- Beck da Silva L, Rohde LE, Perreira-Barretto AC, De Albuquerqure D, Bocchi E, Vilas-Boas F, et al. Rationale and design of the iron-Hf study: a randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia. J Card Fail. 2007;13:14-7.
- Marrades RM, Roca J, Campistol JM, Diaz O, Barberá JA, Torregrosa JV, et al. Effects of erythropoietin on muscle O₂ transport during exercise in patients with chronic renal failure. J Clin Invest. 1996;97:2092-100.