



Efecto beneficioso de las membranas de AN69 sobre la anemia de los pacientes en hemodiálisis

M. J. García Cortés, M. C. Sánchez Perales, A. Liébana, J. M. Gil, F. J. Borrego, J. Borrego, P. Pérez del Barrio, P. Serrano y V. Pérez Bañasco

Servicio de Nefrología. Hospital General de Especialidades «Ciudad de Jaén».

RESUMEN

La utilización de membranas de AN69 generalmente, aumenta el aclaramiento de toxinas urémicas de mayor peso molecular e induce una menor activación de mediadores inflamatorios que las membranas celulósicas, ambos procesos podrían tener un efecto beneficioso sobre la eritropoyesis.

Objetivo: Valorar la influencia de las membranas de AN69 sobre la anemia en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en programa de hemodiálisis (HD).

Material y métodos: Estudiamos 25 pacientes en HD, dializados con membrana de cuprofán durante un mínimo de 6 meses, en situación estable, en los que se descartó otras causas de anemia (ferritina > 200 ng/ml. IST > 20%). Se dividieron en 2 grupos homogéneos. Los pacientes del grupo I (GI, n = 14) pasaron a dializarse con membrana de AN69 y los del grupo II (GII, n = 11) permanecieron con membrana cuprofán. El seguimiento fue de 5 meses. Se analizaron hematocrito (%), ferritina (ng/ml), IST (%), KTV, PCR (g/kg/día) y dosis de EPO (UI/semana) mensual en GI y Basal 2, 4 y 5 meses en GII. El hematocrito diana fue de 33%-35%.

Resultados: El hematocrito en el GI aumentó de forma significativa a partir del 2º mes de tratamiento, sin modificaciones en la dosis de EPO ni en la dosis de diálisis. La ferritina e IST disminuyeron de forma significativa como reflejo de una mayor utilización. En GII no se modificó el hematocrito durante los 5 meses que duró el estudio.

Conclusión: La utilización de membranas de AN69 aumenta el hematocrito de forma significativa sin modificaciones en la dosis de Eritropoyetina.

Palabras clave: **Anemia. AN69. Biocompatibilidad. Membrana. Hemodiálisis.**

EFFECTS OF BIOCOMPATIBLE MEMBRANES ON UREMIC ANEMIA IN HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

Biocompatible hemodialysis membranes induce a smaller inflammatory response in hemodialysis patients, and remove a larger amount of higher molecular weight retention products, than cellulose membranes. These phenomena could improve

Recibido: 13-II-2001.

En versión definitiva: 19-IV-2001.

Aceptado: 19-IV-2001.

Correspondencia: Dr. M.^a José García Cortés
Manuel Caballero Venzalá, 2, 6º C
23009 Jaén

uremic anemia in hemodialysis patients. The objective was to evaluate the effects of biocompatible AN69 membranes on anemia in hemodialysis patients.

Twenty-five stable patients undergoing hemodialysis with cuprophane membrane for more than 6 months were studied prospectively. These patients were stratified in 2 groups. Group I (GI): 14 patients switched over to a more biocompatible dialyzer (from cuprophane to AN69) and Group II (GII): 11 patients continued treatment with the same cuprophane membrane. The study lasted 5 months. Baseline hematocrit (%), ferritin (ng/mL), transferrin saturation (%), KTV, PCR (g/kg/day) and dose of Erythropoietin (EPO) (U/week) were measured and were revised monthly. Target hematocrit was 33%-35%. A significant increase of hematocrit became obvious after 2 months in GI without changes in dose of EPO and intensity of dialysis, meanwhile GII remains stable.

Conclusion: Hemodialysis using AN69 membranes increases hematocrit without modifying intensity of dialysis.

Key words: **Anemia. Membrane. Biocompatibility. Hemodialysis.**

INTRODUCCIÓN

Entre los numerosos factores que intervienen en la patogenia de la anemia renal se ha descrito, basándose principalmente en datos experimentales, la inhibición de la eritropoyesis por las llamadas toxinas urémicas y ciertas citokinas^{1,2}. El término biocompatibilidad es controvertido y encontramos numerosas definiciones en la literatura. R.M. Hakim³ la define como «la suma de interacciones específicas entre la sangre y los materiales artificiales del circuito de hemodiálisis». Entre los factores que determinan la biocompatibilidad de la hemodiálisis destacan las membranas de diálisis. Las membranas más biocompatibles, con frecuencia, son también más permeables, por tanto, ofrecen un mayor aclaramiento de toxinas urémicas de peso molecular medio-alto e inducen menor activación de mediadores inflamatorios que las membranas celulósicas³⁻⁵. Estos dos mecanismos podrían tener un efecto beneficioso sobre la eritropoyesis. Recientemente se han publicado estudios⁶⁻⁸ que comparan membranas más biocompatibles con otras de menor biocompatibilidad analizando diferentes parámetros, entre los que se encuentra la anemia. Los resultados obtenidos no son uniformes. Dado el impacto clínico y económico de estas conclusiones nos planteamos valorar la influencia de las membranas de AN69 sobre la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis comparándolas con membranas de cuprofán.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes

Seleccionamos los pacientes en programa de hemodiálisis que complieran las siguientes condiciones:

Criterios de inclusión: 1) Diálisis con membrana de cuprofán durante un mínimo de 6 meses, 2) Ferritina sérica > 200 ng/ml, IST > 20% y VCM 80-100 fl 3) Aluminio sérico < 20 mcg/l 4) Diálisis mediante fístula arterio-venosa nativa o protésica que permitiera un flujo de 300 ml/min o superior.

Criterios de exclusión: 1) Poliquistosis renal, 2) Enfermedad inflamatoria crónica, 3) Presentar procesos infecciosos o episodios hemorrágicos durante el mes previo, 4) Hiperparatiroidismo moderado-severo (PTH > 500) 5) Catéteres, tanto temporales como permanentes como acceso vascular.

La población quedó compuesta por un total de 25 pacientes: 14 hombres y 11 mujeres con edades comprendidas entre 24 y 82 años ($59,9 \pm 16,8$) y un tiempo en diálisis que oscilaba entre 10 y 126 meses ($39,19 \pm 29,54$).

Esquema de diálisis

Todos los pacientes recibían 3 sesiones semanales con una duración de $225,6 \pm 15,3$ minutos/sesión [210-240]. En todos el buffer fue de bicarbonato.

Diseño del estudio

Los 25 pacientes se dividieron en 2 grupos. Los pacientes del grupo I (GI, n = 14) pasaron a dializarse con membrana de AN69 y los del grupo II (GII, n = 11) permanecieron con membrana de cuprofán.

El seguimiento del estudio fue de 5 meses. Se analizaron hematocrito (%), ferritina (ng/ml), IST (%), KtV ($\ln(\text{BUN}_{\text{pre}}/\text{BUN}_{\text{post}})$), PCR (g/kg/día = $9,35 * G + 0,294 * V$)/peso y dosis de Eritropoyetina (EPO) (U/semana) mensuales. La dosis de EPO se modifi-

có para alcanzar y mantener el hematocrito diana (33-35%). El aporte de hierro se realizó vía oral o intravenosa en función de los parámetros del metabolismo del hierro, para mantener la ferritina sérica entre 200 y 500 ng/ml y IST > 20%.

Características de los dializadores

La membrana de cuprofrán tenía una superficie de 2,1 m² y un coeficiente de ultrafiltración (Kuf) de 8,2 ml/h* mmHg y la de AN69 1,25 m² de superficie y el Kuf de 36 ml/h* mmHg.

Análisis estadístico

Las variables se muestran como media aritmética ± desviación standard. Para comparación de medias dentro de cada grupo se utilizó el test de Student para datos pareados. Para la comparación entre grupos se utilizó el test de la *t* de Student para datos independientes. (Programa estadístico. Sigma Horus Hardware S.A. Madrid.)

RESULTADOS

Características de la muestra

Ambos grupos (GI, n = 14 y GII, n = 11) fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo y tiempo en diálisis y no presentaban diferencias significativas en los parámetros basales estudiados (tabla I). 11 pacientes del GI (78,6%) seguían tratamiento con EPO y 3 (21,4%) recibían hierro intravenoso. En el GII, 7 pacientes (63,6%) estaban tratados con EPO y 2 (18,2%) con hierro intravenoso.

Parámetros de laboratorio

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla II (GI) y III (GII). En el grupo I se observa un incremento significativo del hematocrito a partir del segundo mes de seguimiento (desde 32,5 ± 2,9 a 35,2 ± 3,0% p < 0,01) que se mantiene a lo largo de todo estudio. La ferritina y el IST disminuyeron progresivamente de forma significativa, aunque siempre se mantuvieron dentro de los límites recomendados. En el grupo II no se modificó el hematocrito durante los 5 meses que duró el estudio. Ambos grupos parten de dosis de EPO estadísticamente similares y no hay diferencias entre grupos a lo largo del estudio. En GI la dosis de EPO se mantuvo constante y en GII se

Tabla I. Características de los pacientes de ambos grupos

	GI (n = 14)	GII (n = 11)	Signif.
Edad (años)	59,7 ± 19,0	60,0 ± 14,5	n.s.
Sexo	H = 10 (71%) M = 4 (29%)	H = 4 (36%) M = 7 (64%)	n.s.
Tp. HD (meses)	38,8 ± 31,9	39,7 ± 27,8	n.s.
EPO (n.º pacientes)	11 (78,6%)	7 (63,6%)	n.s.
Fe IV (n.º pacientes)	3 (21,4%)	2 (18,2%)	n.s.

observa un ligero incremento progresivo que no alcanza significación estadística. Los índices del metabolismo del hierro en el GII no se modificaron, excepto un ligero descenso en el último mes de la ferritina. La dosis de diálisis medida mediante Kt/V se mantuvo constante en el GI. En el GII se observa una disminución que se hace significativa únicamente en el 5º mes.

DISCUSIÓN

La ausencia total de respuesta a la EPO es poco frecuente, sin embargo se han descrito grupos de pacientes, cuyo número varía ampliamente según las series, que requieren dosis elevadas de EPO para mantener el hematocrito diana⁹⁻¹¹. Estos grupos, aunque generalmente pequeños, son importantes, no sólo por la falta de eficacia terapéutica, sino porque suponen un coste elevado. Diferentes estudios que centran su atención en la anemia asociada a la IRC y las posibles causas de resistencia a la eritropoyetina demuestran que la eritropoyesis está influenciada por el entorno metabólico^{1,2,12,13}. La participación de las llamadas toxinas urémicas en la patogenia de la anemia renal ha sido ampliamente documentada, aunque no se ha identificado una toxina específica con efecto negativo sobre la eritropoyesis en humanos^{1,14}. Tampoco se conoce su mecanismo de acción, ni a que nivel actúa, pero parece lógico suponer que su eliminación mediante diálisis podría tener un efecto beneficioso en la corrección de la anemia de pacientes urémicos. Este hecho ya fue señalado en la década de los 70¹⁴, cuando la anemia era una de las complicaciones más invalidantes de la IRC y su tratamiento quedaba limitado a las transfusiones sanguíneas y los andrógenos. Autores como Koch y cols.¹⁴ describieron un aumento del hematocrito asociado a una mayor eficacia de la diálisis, conseguida aumentando el número de sesiones semanales. Treinta años más tarde la cuestión continúa vigente. ¿Está relaciona-

Tabla II. Resultados de los pacientes del Grupo I

	Basal	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses
Hto (%)	32,5 ± 2,9	35,2 ± 3,0	35,2 ± 3,7	33,9 ± 3,8	34,7 ± 4,2
Ferrit ng/ml	554,9 ± 158	516,8 ± 136	436,0 ± 133	452,3 ± 122	396,9 ± 184
IST (%)	26,4 ± 8,1	21,1 ± 4,9	21,9 ± 6,4	19,6 ± 8,5	21,7 ± 5,7
Kt/V	1,24 ± 0,22	1,20 ± 0,22	1,29 ± 0,28	1,17 ± 0,3	1,34 ± 0,48
PCR	1,07 ± 0,26	0,93 ± 0,3	1,91 ± 2,55	0,98 ± 0,3	1,16 ± 0,46
EPO UI/sem	3.357 ± 2.619	3.357 ± 2.340	3.357 ± 2.340	3.357 ± 2.340	3.357 ± 2.340

da la dosis de diálisis con la serie roja? Movilli y cols.¹⁵ describen una correlación inversa entre dosis de EPO y Kt/V. Ifudu¹⁶ demuestra que el incremento de la intensidad de diálisis, valorada mediante el porcentaje de reducción de urea (PRU) mejora la anemia. Nuestros resultados, en un estudio previo¹⁷, fueron similares, el incremento del Kt/V en un grupo de pacientes en hemodiálisis se relacionó de forma directa con un aumento del hematocrito. El aumento de la eficacia de diálisis se consiguió incrementando el tiempo de diálisis y utilizando membranas más permeables, pero también más biocompatibles. El diseño del estudio de Ifudu¹⁶ hizo difícil distinguir entre el efecto del incremento de la dosis de diálisis y el de las características del dializador. La introducción de varios elementos nuevos, con actuación a diferentes niveles, dificulta discernir cual es el mecanismo o mecanismos responsables de la mejoría de la anemia. Probablemente nos encontremos ante la suma de varias acciones. Diferentes publicaciones demuestran que la utilización de otras técnicas de diálisis, como son la hemodiafiltración en línea¹⁸⁻²⁰ y la PFD²¹ mejoran la respuesta a la EPO. Este hecho se ha relacionado con el incremento del transporte convectivo y podría ser secundario a un incremento paralelo de la dosis de diálisis o bien a la mayor eliminación de toxinas urémicas de peso molecular medio.

En el estudio que presentamos, la única modificación que se llevó a cabo en el esquema de diálisis fue el cambio de membrana, manteniendo el resto de los parámetros (tiempo de diálisis, flujo sanguíneo, flujo del dialisate...). Se comprobó la mejoría del hematocrito en el grupo que pasó a dializarse con membranas de AN69, sin cambios en la dosis de EPO ni diferencias en la dosis de diálisis, el Kt/V se mantuvo constante. El incremento de la serie roja no se acompañó de un descenso en la dosis de EPO por mantenerse siempre en el rango considerado hematocrito diana. Se observa una disminución de los parámetros del metabolismo del hierro, lo que refleja su mayor utilización incrementando la serie roja. En el grupo que continuó dializándose con la membrana de cuprofan no se modificó el hematocrito de forma significativa, permaneciendo constante a lo largo del estudio. En este grupo, en una de las determinaciones el Kt/V es inferior al basal. No encontramos justificación para este resultado, aunque podría estar relacionado con el tamaño de la muestra. Aunque la relación entre Kt/V y anemia ha sido demostrada en otras ocasiones, parece poco probable la implicación de este dato con los resultados obtenidos en el presente estudio por diversas razones: 1) La comparación entre grupos del Kt/V no mostró diferencias significativas, siendo este similar en ambos grupos durante los meses que duró el seguimiento y 2) El incremento de

Tabla III. Resultados de los pacientes del Grupo II

	Basal	2 meses	4 meses	5 meses
Hto (%)	32,1 ± 2,6	32,5 ± 3,0	32,5 ± 3,0	33,6 ± 2,2
Ferrit ng/ml	630,6 ± 343	652,4 ± 328,3	519,8 ± 397,9	463,4 ± 377,8
IST (%)	40,8 ± 20,3	37,2 ± 12,7	29,3 ± 10,7	28,5 ± 10,9
Kt/V	1,41 ± 0,19	1,44 ± 0,25	1,29 ± 0,18	1,24 ± 0,16
PCR	0,96 ± 0,27	0,91 ± 0,26	0,88 ± 0,20	0,93 ± 0,21
EPO UI/sem	1.454 ± 2.018	2.000 ± 2.366	2.272 ± 2.649	2.545 ± 2.544

hematocrito en el GI es anterior a los cambios del Kt/V, lo que resta posibilidades a la relación entre Kt/V y anemia en este estudio.

El grupo control, generalmente ausente en la mayoría de la literatura revisada, se creó para asegurar que los posibles cambios habidos en el grupo problema eran consecuencia del cambio del dializador y no secundarios a otros cambios no intencionados coincidentes en la unidad de diálisis, laboratorio...

Nuestros resultados son comparables a los recientemente publicados por Villaverde y cols.⁶. Estos autores demuestran que la utilización de membranas de polisulfona en pacientes previamente dializados con membranas celulósicas disminuye las necesidades de eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis, aún sin producir cambios en el Kt/V.

Los hechos descritos sugieren la implicación de la composición de la membrana en la patogenia de la anemia de pacientes urémicos, independiente de la dosis de diálisis administrada. En este sentido, estudios principalmente experimentales, demuestran que ciertas citoquinas y productos inflamatorios que inhiben la eritropoyesis (interleukina 1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral (TNF α), interferón gamma (IFN- γ)) aumentan en pacientes dializados con membranas menos biocompatibles y disminuyen, incluso a cifras inferiores a la normalidad, cuando se utilizan membranas más biocompatibles^{3-5,19,22}. Por el contrario, las citocinas estimuladoras de la eritropoyesis (IL-3, IL-6 e IL-10) disminuyen cuando se utilizan membranas de cuprofán y se normalizan cuando se utilizan membranas más biocompatibles²¹. A este efecto hay que añadir el hecho de que las membranas más biocompatibles tienen generalmente mayor permeabilidad, resultando un mayor aclaramiento de toxinas urémicas, principalmente de peso molecular medio y elevado^{19,22}.

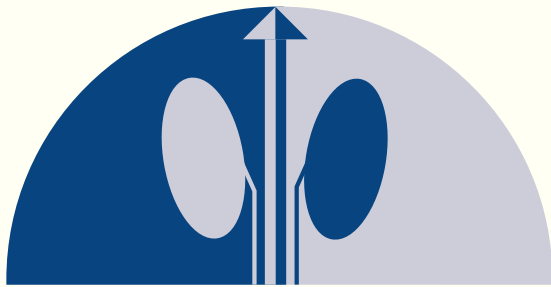
El beneficio sobre la anemia que pueden aportar las membranas de AN69 estaría relacionado, por tanto, con varios mecanismos, principalmente la producción de una menor respuesta inflamatoria y el mayor aclaramiento de toxinas urémicas^{3,4,23}. Locatelli¹ intenta diferenciar la influencia de estos dos aspectos, comparando membranas de igual estructura química (igual biocompatibilidad) pero diferente permeabilidad y membranas con diferente estructura química (diferente biocompatibilidad) y similares condiciones de transporte convectivo y permeabilidad. Los resultados de este estudio aumentarán los conocimientos sobre este tema.

Como conclusión, a la vista de los resultados, sumamos a los efectos beneficiosos de las membranas AN69, ya ampliamente descritos en la literatura, el beneficio sobre la eritropoyesis, contribuyendo a la mejoría de la anemia, una de las mayores complicaciones de la insuficiencia renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Locatelli F, Andrulli S, Del Vecchio L: Anemia of hemodialysis patients: evaluation of the effect of BK-F polymethylmethacrylate membrane. *Contributions to Nephrology* 125: 173-81, 1999.
2. Casadevall N: Cellular mechanism of resistance to erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 6): 27-30, 1995.
3. Hakin RM: Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 44: 484-94, 1993.
4. Lindsay RM: Optimization of dialysis by membrane type. *Nefrología* 10 (Supl. 3): 6-10, 1990.
5. Aljama P, Amate JM, Conde JL: Criterios de clasificación de membranas. *Nefrología* 16 (Supl. 4): 50-63, 1996.
6. Villaverde M, Pérez García R, Verde E, López Gómez JM, Jofré R, Junco E, Luño J: La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología* 19: 161-7, 1999.
7. Verde E, Pérez García R, Bustamante J, Martín M, Herrera JA, Herrera J y cols.: Estudio multicéntrico sobre los dializadores con membrana PAN-DX. *Nefrología* 19: 545-54, 1999.
8. Kobayashi H, Sonoda T: Removal of high molecular weight substance with large pore size membrane (BK-F). *Kidney Dial* 34: 154-7, 1993.
9. Rao DS, Shih MS, Mohin R: Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328: 171-5, 1993.
10. MacDougall IC: Poor response to erythropoietin: Practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant* 10: 607-14, 1995.
11. Powe NR, Griffiths RI, Greer JW, Watson AJ, Andersen GF, Lissovoy G y cols.: Early dosing practices and effectiveness of recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 43: 1125-33, 1993.
12. Erslev A, Besarab A: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 622-30, 1997.
13. Young EW: Dialysis dose, membrane type, and anemia control. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 4): S157-S160, 1998.
14. Koch KM, Patyna WD, Shaldon S, Werner E: Anemia of regular hemodialysis patient and its treatment. *Nephron* 12: 405-19, 1997.
15. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R: Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 111-4, 2001.
16. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response to Erythropoietin in patients with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med* 334: 420-5, 1996.
17. García Cortés MJ, Sánchez Perales MC, Borrego Utiel FJ, Pérez del Barrio P, Borrego Hinojosa J, Liébana A y cols.: Eficacia de la Diálisis y respuesta a la eritropoyetina. *Nefrología* 16: 470, 1996.
18. López-Gómez JM, Rodríguez P, Lorenzo I, Pérez García R, Jofre R, Junco E, Valderrábano F: Efecto de la hemodiafiltración en línea sobre la respuesta a la eritropoyetina. *Nefrología* 18 (Supl. 3): 47, 1998.
19. López-Gómez JM, Valderrábano F: Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología* 19 (Supl. 3): 4-11, 1999.
20. Maduell F, del Pozo C, García H y cols.: Change from conventional haemofiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1202-7, 1999.
21. Carozzi S, Nasini MG, Santoni O, Tirota A, Sanna A: Recombinant Human Erythropoietin resistance in Hemodialysis. Effects of Paired Filtration Dialysis. *ASAIO J* 43: 535-8, 1997.

22. Ureña P, Pretover M: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin. *N Engl J Med* 334: 1669, 1996.
23. Manzoni C, Locatelli F: Biocompatibility of PMMA membranes in acute and chronic patients with renal failure. *Contributions to Nephrology*. 125: 65-75, 1999.
24. Levin N, Gotch F: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin. *N Engl J Med* 334: 1669, 1996.
25. Martín de Francisco AL: Valoración clínica de las diferentes categorías de membranas. *Neurología* 16 (Supl. 4): 64-72, 1996.
26. Ypersele de Strihou C: Are biocompatible membranes superior for hemodialysis therapy? *Kidney Int* 52 (Supl. 62): 101-4, 1997.
27. Vaslaki L: No difference in cytokine induction between patients on ON-LINE hemodiafiltration and Low-Flux HD (Abstract). *Int J Art Org* 21: 51, 1998.
28. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L: Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 50: 566-70, 1996.

N	O	T	I	C	I	A	S
E	<p>TERCERA CONFERENCIA INTERNACIONAL «HIPERTENSIÓN Y RIÑÓN»</p> <p>Fechas: 7, 8 y 9 de febrero 2002 Sede: Hotel Meliá Castilla de Madrid</p> <p>Declarado de interés Científico Sanitario por la Comunidad de Madrid</p>  <p><u>III Conferencia Internacional Hipertensión y Riñón</u></p>						
F	<p>Organiza: <i>Servicio de Nefrología Hospital General Universitario Gregorio Marañón</i></p>						
R	<p>Jefe de Servicio: Fernando Valderrábano Director de la Conferencia: José Luño</p>						
O	<p>A</p>						
L	<p>A</p>						
O	<p>A</p>						
G	<p>A</p>						
I	<p>A</p>						
A	<p>A</p>						