



# La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodiálisis

M. Villaverde, R. Pérez-García, E. Verde, J. M. López-Gómez, R. Jofré, E. Junco y J. Luño

Dialcentro y Servicio de Nefrología del Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

## RESUMEN

Las membranas de diálisis biocompatibles pueden influir positivamente en la anemia en hemodiálisis (HD), por una menor producción de citoquinas proinflamatorias y por eliminación de una mayor proporción de toxinas urémicas de peso molecular medio-alto. Hay algún trabajo en la literatura en el que la combinación del cambio de membranas celulósicas a polisulfona y el aumento de la cantidad de diálisis consigue una mejor respuesta a la eritropoyetina (EPO). En este trabajo se intenta valorar el efecto del cambio de membrana sin variar la cantidad de diálisis. En este estudio, 31 pacientes pasaron de utilizar dializadores de cuprofán y acetato de celulosa a PSF, serie HF y L (Grupo E). Se realizaron controles 4 meses antes, en el cambio y 4 y 8 meses después. Durante este tiempo no se cambiaron otros parámetros de la HD, incluido el Kt/V. Se eligieron 16 controles al azar entre los pacientes que permanecieron con membranas celulósicas (Grupo C). Durante el estudio se procuró mantener el hematocrito estable en el 35% modificando las dosis de EPO. Las dosis de EPO semanales pasaron en el GE de  $4.096 \pm 2.948$  y  $3.935 \pm 2.729$  a  $3.580 \pm 2.729$  y  $3.548 \pm 2.668$  U/semana  $p < 0,01$ . Las dosis de EPO por kg de peso también disminuyeron significativamente. En el GC no se encontraron cambios en las necesidades de EPO. Ni el Hto ni la Hb variaron en el GE ni en el GC,  $36,7 \pm 5,8\%$ ,  $35,2 \pm 4,6\%$ ,  $37,9 \pm 4,3\%$  y  $36,7 \pm 4,3\%$ .

**Conclusión:** El cambio de membranas celulósicas de baja permeabilidad a polisulfona de alta permeabilidad en HD ha permitido disminuir un 14% la dosis de EPO para mantener un Hto del 35%.

Palabras clave: **Anemia. Hemodiálisis. Polisulfona. Eritropoyetina. Citoquinas.**

## HIGH-FLUX POLYSULFONE IMPROVES THE RESPONSE TO RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN (RH-EPO) IN PATIENTS ON LONG TERM HEMODIALYSIS (HD)

## SUMMARY

High-flux and biocompatible dialyzers may have a positive effect on anemia in rh-EPO-treated HD patients. This increase in the efficiency of rh-EPO may be me-

Recibido: 31-VII-98.

En versión definitiva: 23-X-98.

Aceptado: 25-X-98.

**Correspondencia:** Dra. M. Villaverde Arés  
Clínica de Hemodiálisis Dialcentro  
Pilar Millán Astray, 2  
28009 Madrid

*diated either by a decrease in production of pro-inflammatory cytokines or by better clearance of middle and large toxic uremic molecules. In a previous report a switch from a low-permeability and non-biocompatible dialysis membrane to a high-permeability, biocompatible membrane and more efficient dialysis improved the response to rh-EPO.*

*In this study, 31 stable patients on HD were switched from a cellulosic dialyzer to a high-flux polysulfone dialyzer (PSF). Patients were studied for 4 months before and 8 months after the change of dialyzer. During these periods there was no change in other parameters of HD including Kt/V. Another 16 similar patients on HD were studied as a control group. During the study was maintained a target hematocrit of about 35%, changing the rh-EPO dose if necessary. The rh-EPO dose and dose/kg decreased significantly in the study group when cellulosic membranes were replaced by PSF. In the control group rh-EPO dose did not change. Neither hematocrit nor Hb changed significantly during follow-up. Blood ferritin levels increased and intravenous iron supplementation dose decreased in the study group during PSF period while the MCV increased.*

*Conclusion: The switch from cellulosic to PSF membrane, without any change in the dialysis dose, improved the response to rh-EPO by about 14% in patients with a target hematocrit of 35% on HD. This improvement is accompanied by a better functional availability of iron.*

**Key words: Anemia. Hemodialysis. High-flux polysulfone. Erythropoietin. Cytokines.**

## INTRODUCCION

La anemia de los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis es multifactorial<sup>1,2</sup>. Por un lado es hiporregenerativa fundamentalmente debido a un déficit relativo de EPO y en menor grado por carencia de elementos como el hierro, ácido fólico y B<sub>12</sub>, elementos fundamentales en la eritropoyesis. Por otro lado es hemolítica, ya que los hematíes tienen alteraciones estructurales, lo que les hace más susceptibles a la hemólisis y además el medio urémico es hemolizante. Por último es yatrogénica, debido a pequeñas pero continuas pérdidas sanguíneas durante la hemodiálisis y por las extracciones repetidas para analíticas de estos pacientes. Todos estos factores influyen en mayor o menor grado en la anemia que mantienen estos pacientes. El tratamiento con eritropoyetina (EPO) ha venido a paliar en gran medida este problema y mediante dosis adecuadas de EPO exógena se consigue la corrección parcial de la anemia<sup>3</sup>. Existen dos líneas de actuación en este campo: la corrección de factores anemizantes, disminuyendo las necesidades de EPO y optimizando su rendimiento y el estudio de los casos de resistencia relativa a la EPO<sup>3,4</sup>.

Las membranas de hemodiálisis biocompatibles pueden influir de manera positiva en la anemia en hemodiálisis (HD), por dos mecanismos básicos. En primer lugar producen una menor estimulación de citoquinas circulantes y en segundo lugar eliminan

una mayor proporción de toxinas urémicas de peso molecular medio-alto, estando ambos factores implicados en la anemia de estos pacientes. Se ha publicado una menor necesidad de eritropoyetina (EPO) al pasar de membranas celulósicas (CEL) a polisulfona (PSF), pero aumentando al mismo tiempo la cantidad de diálisis<sup>5</sup>, lo que también influiría en la anemia en hemodiálisis.

En este estudio hemos seguido la evolución de las necesidades de EPO en pacientes estables en HD, para mantener un hematocrito objetivo, al cambiar de membranas celulósicas a polisulfona de alta permeabilidad. Durante el tiempo de estudio no se ha modificado ningún otro parámetro de la HD que pudiera influir en la respuesta a la EPO.

## MATERIAL Y METODOS

Se trata de valorar el efecto que tiene el cambio de una membrana celulósica a una membrana de polisulfona sobre la anemia en pacientes estables en hemodiálisis con bicarbonato.

Se ha realizado un estudio prospectivo en el que se analizan las variaciones en las necesidades de EPO para mantener un hematocrito estable en cada paciente al cambiar de membrana de diálisis, por lo que cada paciente es control de sí mismo. También se ha valorado un grupo control (GC), que siguió

dializándose con membranas celulósicas, para comparar sus resultados con el grupo de estudio (GE).

## Pacientes

Se cambió a 31 pacientes de una membrana celulósica a una membrana de polisulfona de alta permeabilidad. Los criterios seguidos para la elección de los pacientes fueron básicamente dos: el mayor tiempo de permanencia en hemodiálisis, frente a los pacientes que llevan menos tiempo y la no posibilidad de trasplante renal. No se consideró ético el cambio al azar por existir recomendaciones publicadas sobre la utilización de membranas de alta permeabilidad en HD en España<sup>6</sup>. En el estudio fueron incluidos todos los pacientes que cambiaron de membrana. Entre los pacientes que permanecieron con la misma membrana, se escogieron 16 al azar como grupo control.

Los criterios de inclusión para el estudio en ambos grupos de pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes estables, en programa de hemodiálisis con bicarbonato como mínimo 12 meses.
- Se descartaron los pacientes con patología tumoral, inflamatoria crónica, infecciosa, discrasias sanguíneas o enfermedades hematológicas en el período del estudio.

La edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal crónica (IRC) y el índice de masa corporal (IMC) del GE y GC no presentan diferencias significativas. El único parámetro que presenta diferencia significativa entre ambos grupos es el tiempo en hemodiálisis, siendo el del GE de  $77,9 \pm 51,5$  meses y el del GC de  $50,3 \pm 31$  meses,  $p < 0,05$ , como consecuencia de haber sido uno de los criterios para el cambio de membrana. Los datos de los pacientes de ambos grupos, estudio (GE) y control (GC) se mencionan en la tabla I.

Durante el tiempo de seguimiento los pacientes no presentaron episodios de hemorragia activa, no se transfundieron y no precisaron ingreso hospitalario.

**Tabla I.** Características de los pacientes de los grupos estudio (GE) y control (GC)

	G. Estudio	G. Control	Comparación
Edad (años)	$58,7 \pm 13,8$	$60,9 \pm 10,7$	NS
Tiempo en HD (meses)	$77,9 \pm 51,4$	$50,3 \pm 30,9$	$p < 0,05$
Mujeres	41%	52%	NS
Hombres	59%	48%	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$24 \pm 5$	$23,8 \pm 3$	NS
Peso seco (kg)	$67,3 \pm 13,8$	$62,4 \pm 9,8$	NS

HD: hemodiálisis; IMC: índice de masa corporal.

## Diseño del estudio

Se hace un seguimiento de todos los pacientes durante doce meses, cuatro meses antes y ocho meses después del cambio de dializador en el GE. Se comparan los resultados analíticos y el tratamiento pautado durante cuatro revisiones analíticas: analítica cuatro meses antes, en el momento del cambio de dializador o basal y a los 4 y 8 meses después del cambio. Después de obtenida la analítica basal se procede al cambio de membrana de celulósica a polisulfona en el grupo de estudio, mientras el grupo control permanece con membrana celulósica.

Se fijó como objetivo mantener un hematocrito medio de  $35 \pm 4\%$ . Para ello se controlaba el hematocrito quincenalmente y si éste se desviaba un 4% para arriba o abajo se ajustaba la dosis de EPO de forma consecutiva.

## Tipo de hemodiálisis

La pauta de hemodiálisis consiste en tres sesiones semanales de HD de entre 3 y 4 horas de duración según el sexo y el peso corporal para lograr el Kt/V objetivo.

La duración de las HD y otras de sus características se señalan en la tabla II.

Las membranas celulósicas utilizadas son acetato de celulosa de 2,1 m<sup>2</sup> y cuprofán de 1,8 m<sup>2</sup> y las membranas de polisulfona son de alta permeabilidad de la serie L y HF de Fresenius®, ver tabla II. El dializador HF 80 L tiene un coeficiente de permeabilidad de 45 ml/hora/mm Hg y el HF 80 tiene 55 ml/hora/mm Hg. Como objetivo se fija un Kt/V igual o superior a 1,2 según la fórmula de Daugirdas de segunda generación. La duración de HD se incrementó una media de cinco minutos en el GE para lograr el Kt/V de 1,2. El flujo sanguíneo utilizado estaba entre 350 y 400 ml/min según el acceso vascular y sin variar a lo largo del estudio.

En todos los casos se usan monitores de ultrafiltración controlada, baño de diálisis con una concentración de Na de 138 mEq/l y como alcalinizante bicarbonato en líquido. Durante el estudio no se varió el tratamiento de agua ni la metodología de obtención del líquido de diálisis.

No existían diferencias significativas en estos parámetros entre el GE y el GC.

## Pauta de administración de EPO y Fe

La eritropoyetina se administró fundamentalmente por vía subcutánea y en cinco pacientes por vía en-

**Tabla II.** Características de las hemodiálisis en los grupos estudio (GE) y control (GC)

	- 4 meses	Basal	4 meses	8 meses
Membrana/superficie m <sup>2</sup> /n.º pacientes				
GE	Cuprofán	1,8/10 pac.	Polisulfona L/	1,8/21 pac.
	Acet. Celul.	2,1/21 pac.	Polisulfona HF/	1,8/10 pac.
GC	Cuprofán	1,8/7 pac.	=	=
	Acet. Celul.	2,1/1,9 pac.	=	=
Duración HD GE	181,5 ± 4,5	183,0 ± 4,5	185,8 ± 10	186,3 ± 10*
(minutos) GC	182,0 ± 3,0	183,5 ± 2,9	184,0 ± 2,7	183,4 ± 2,9
Kt/V GE	1,14 ± 0,23	1,15 ± 0,23	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,19
GC	1,2 ± 0,17	1,21 ± 0,19	1,27 ± 0,15	1,23 ± 0,18
PCR GE	1,06 ± 0,29	1,06 ± 0,3	1,07 ± 0,25	1,08 ± 0,25
(g/kg/día) GC	1,02 ± 0,3	1,04 ± 0,25	1,05 ± 0,16	1,05 ± 0,22

\*p < 0,05 respecto a -4 meses.

dovenosa, 3 en el GE y 2 en el GC, después de la sesión de hemodiálisis, sin que variara la vía en cada paciente durante el estudio. En 12 de los pacientes se utilizó EPO beta y en los 35 restantes EPO alfa. El tipo de EPO no varió en cada paciente a lo largo del estudio.

En el caso del hierro, su administración fue endovenosa en un 85% y en el resto de los pacientes oral. Por vía endovenosa se utilizó gluconato férrico disódico 62,5 mg por vial en dosis semanal o quincenal según necesidades. El objetivo de este tratamiento era mantener una ferritina igual o superior a 150 ng/ml y un índice de saturación de transferrina (IST) superior al 20%. Cuando la ferritina era superior a 500 y se acompañaba de un IST mayor del 20% se disminuyeron las dosis de Fe endovenoso.

### Determinaciones

Se han estudiado en cada revisión: hematocrito, hemoglobina, VCM, hierro sérico, ferritina, transferrina, IST, peso e IMC, PCR, Kt/V y dosis de eritropoyetina y de hierro semanal.

Los métodos de laboratorio utilizados fueron un Coulter en el caso de hematocrito, hemoglobina y VCM y un estudio funcional del metabolismo del hierro en el caso del hierro sérico, ferritina, transferrina e índice de saturación de transferrina (IST) valorados por autoanalizador y RIA.

Anualmente se determinaron los niveles de B<sub>12</sub> y ácido fólico (RIA), siendo los resultados normales en todos los pacientes.

### Estadística

Para comparar los parámetros en un mismo paciente se han utilizado la *t* de Student y análisis de

varianza pareado. Para comparar los datos obtenidos entre los grupos E y C se ha utilizado la *t* de Student para grupos independientes.

Los resultados se analizaron con el programa estadístico RSIGMA Horus SA. Los datos se expresan como la media ± la desviación típica.

### RESULTADOS

Se observa una disminución significativa en la dosis de EPO administrada a los pacientes del GE, *p* < 0,05, en las revisiones tercera y cuarta respecto a la dosis inicial. Estos resultados no se observan en los pacientes del GC, que mantienen un Hto estable sin cambios significativos en la dosis de EPO administrada (tabla III).

La dosis de EPO corregida para el peso seco también disminuye de forma significativa, *p* < 0,05, en los pacientes del GE al cambiar de dializador. El peso seco de los pacientes, tanto del GE como del GC, no se modificó significativamente a lo largo del seguimiento, ocurriendo lo mismo con el Kt/V.

El Hto basal al inicio del estudio era similar en ambos grupos, siendo el de GE de 36,7 ± 5,8% y en el GC de 35,4 ± 5%, como también al año de seguimiento, siendo el del GE de 36,7 ± 4,3% y el del GC de 35,8 ± 4,3%. Los datos pueden observarse en la tabla III.

Los niveles de hemoglobina se mantuvieron estables en ambos grupos de pacientes a lo largo del estudio, sin diferencias significativas, tabla III. El VCM aumentó significativamente en el GE, *p* < 0,01, en los períodos con PSF respecto a los basales (tabla III) y no cambió en el GC.

La ferritina y la transferrina aumentan de forma significativa (*p* < 0,01) durante las dos últimas revisiones (membrana de polisulfona) en el GE comparándolas con las dos primeras revisiones (membrana celulósica). En el GC la ferritina y transferrina aumentaron a par-

**Tabla III.** Valores de Hto, Hb, VCM, dosis EPO y dosis EPO/peso durante el seguimiento de los grupos estudio (GE) y control (GC)

	GE = PSF			
	M. celulósicas		GC = M. celulósicas	
	-4 meses	Basal	4 meses	8 meses
Hto GE %	36,7 ± 5,8	35,2 ± 4,6	37,9 ± 4,3	36,7 ± 4,3
GC %	35,5 ± 4,9	35,5 ± 4,8	37,2 ± 5,1	35,8 ± 4,2
Hb GE g/dl	12,4 ± 2	12 ± 1,5	12,5 ± 1,6	12,3 ± 1,4
GC g/dl	12,1 ± 1,5	12,1 ± 1,6	12,5 ± 1,6	12,1 ± 1,4
VCM GE fl	90,3 ± 7,2	90,5 ± 6,8	92,2 ± 6,4**	93 ± 6,9**
GC fl	92,2 ± 4,3	92,8 ± 4,7	93,9 ± 3,3	93,3 ± 3,3
Dosis EPO GE (U/sem.)	4.096 ± 2.947	3.935 ± 2.803	3.580 ± 2.729*	3.548 ± 2.668*
Dosis EPO/peso GE (U/kg/sem.)	63,9 ± 48,1	61,9 ± 47,2	56,6 ± 46,2*	56,1 ± 44,9*
Dosis EPO/peso GC (U/kg/sem.)	68,1 ± 37	68,1 ± 37,9	70,8 ± 40,5	69,3 ± 42,8

\*\*p < 0,01 respecto a -4 meses y basal; \*p < 0,05 respecto a -4 meses y basal.

tir de la segunda revisión en adelante. Las concentraciones séricas de transferrina y ferritina se modificaron de forma similar en ambos grupos de pacientes, como muestra la tabla IV. El índice de saturación de transferrina llegó a ser en la última revisión de 30,6% en el GE, mientras que en el GC era de 28,4%.

Analizando la dosis de hierro administrada en ambos grupos de pacientes, en el GE la dosis disminuye de forma significativa,  $p < 0,01$ , en todas las revisiones, a partir del cambio de membrana a polisulfona, produciéndose además el aumento ya referido en los niveles de ferritina. En el GC la dosis de hierro no se modificó significativamente a lo largo del estudio, por lo que el aumento de ferritina se consigue administrando una dosis estable de hierro, tabla IV.

## DISCUSION

La optimización del tratamiento de la anemia en la IRC en HD implica no sólo ajustar las dosis de EPO, para conseguir un Hto diana entre 33 y 36%<sup>7</sup>,

sino corregir las otras causas de anemia que inciden en estos pacientes. Dentro de esta práctica está mantener depósitos adecuados de hierro, suplementar ácido fólico y B<sub>12</sub> cuando es necesario, disminuir las pérdidas hemáticas y como se desprende de este estudio, mejorar la biocompatibilidad y la eliminación de moléculas medias en la HD. En este trabajo hemos demostrado que pacientes estables en HD disminuyen sus necesidades de EPO como media en un 14% al pasar de una membrana celulósica a una polisulfona de alta permeabilidad. Este resultado se obtiene en pacientes estables en HD, bien dializados, con un Kt/V de 1,2 y con un Hto del 36%. Por el contrario, no se observa en el grupo control, que aunque no fue randomizado su única diferencia respecto al GE fue 2 años menos de permanencia en HD, sin que esta diferencia justifique cambios en el Hto<sup>3</sup>. A los 8 meses del cambio a polisulfona las necesidades de EPO en los pacientes del GE han disminuido, pero no llegan a ser diferentes respecto a los del grupo que se mantienen con membranas celulósicas. Lo anterior se debe a la gran variabilidad

**Tabla IV.** Valores de ferritina, transferrina y dosis de Fe durante el seguimiento de los grupos estudio (GE) y control (GC)

	GE = PSF			
	M. celulósicas		GC = M. celulósicas	
	-4 meses	Basal	4 meses	8 meses
Ferrit. GE	274 ± 177	331 ± 223	498 ± 372*	510 ± 285*
µg/L GC	327 ± 162	469 ± 375	608 ± 294*	501 ± 206*
Transf. GE	190 ± 44	178 ± 42	221 ± 41	206 ± 38
mg/dl GC	166 ± 34	199 ± 39	201 ± 33	185 ± 31
Dosis Fe GE	63,7 ± 13	62,4 ± 14	55,2 ± 13	48,1 ± 13*
mg/sem GC	62,4 ± 6,5	54,6 ± 14	54,6 ± 15	60,5 ± 14&

\*p < 0,01 respecto a -4 meses y basal; & p < 0,05 respecto a GE. M. celulósica = membrana celulósica; PSF: polisulfona.

en la respuesta a la EPO en los pacientes en HD, como lo expresa la amplia desviación estándar de la dosis recibida para conseguir el Hto diana. Esta variabilidad se debe a que la anemia en HD es multifactorial y el dializador es sólo uno de ellos.

Esta mejor respuesta a la EPO se podría deber a la mejor biocompatibilidad de la membrana o a una mayor eliminación de toxinas urémicas. Las membranas de HD bioincompatibles inducen una activación monocitaria con secreción de citoquinas<sup>8</sup>. Las membranas biocompatibles si se asocian a contaminación bacteriana del líquido de diálisis, con aumento de endotoxinas, también pueden estimular la liberación de citoquinas en la sangre de los pacientes<sup>9</sup>. La membrana de polisulfona tendría en este aspecto peculiaridades positivas dada su gran capacidad de adsorber endotoxinas<sup>10</sup>. La activación de citoquinas, fundamentalmente IL-6 se relaciona directamente con el aumento de reactivantes de fase aguda como puede ser la proteína C reactiva<sup>11</sup> o el fibrinógeno. Podríamos decir que los pacientes tratados con HD bioincompatible estarían en una situación inflamatoria crónica. Recientemente se ha descrito que la proteína C reactiva sería un factor fuertemente predictivo de la resistencia a la EPO en pacientes en HD<sup>12</sup>. También los niveles de fibrinógeno predecirían la respuesta inicial a la EPO en pacientes en HD<sup>13</sup>. El mecanismo a través del que se produciría este efecto sería por inhibición de la acción de la EPO sobre las células progenitoras eritroides, la inhibición de la producción endógena de EPO y también por reducción del hierro funcional disponible para la eritropoyesis. En este aspecto hemos encontrado que los pacientes al pasar a polisulfona redujeron sus necesidades de suplementos de hierro al mismo tiempo que aumentaban sus niveles de ferritina, mientras que lo primero no sucedía en el GC. Además el VCM de los hematíes de los pacientes del GE aumentó al pasar a PSF, no así en el GC.

Por otro lado, la eliminación de toxinas urémicas mejoraría la eritropoyesis. Existen estudios en los que al alargar la duración de la HD mejoraría la anemia<sup>14</sup>. Las HD de larga duración y alto Kt/V consiguen el mantenimiento de buenos Htos, con mínimas necesidades de EPO<sup>15</sup>. En el trabajo de Ifudu y cols.<sup>5</sup> los pacientes pasan a dializarse con polisulfona y al tiempo reciben mayor dosis de diálisis medida por Kt/V, con lo que mejora la anemia, sin poderse diferenciar la contribución de estos dos factores. En este estudio se ha mantenido la depuración de urea como lo demuestra el mantenimiento del Kt/V y PCR, pero probablemente ha mejorado la depuración de toxinas de peso molecular medio y alto, dadas las caracterís-

ticas de permeabilidad de la polisulfona comparada con las membranas celulósicas. En este sentido, los niveles de beta 2 microglobulina disminuyeron significativamente en los pacientes del GE. A favor de que la eliminación de moléculas medias mejoraría la anemia estarían los mejores resultados de la hemodiafiltración comparada con la HD, aunque esto no siempre ha sido comprobado<sup>16,17</sup>. Algunas de estas toxinas urémicas se sabe que son capaces de inhibir la eritropoyesis<sup>18</sup>. Otro posible mecanismo que explicaría los resultados sería la mejoría de la relación de sustancias reactivas de oxígeno/antioxidantes que está aumentada en los pacientes en HD<sup>19</sup>. El aumento de oxidantes implicaría peroxidación lipídica incluidos los fosfolípidos de la membrana de los hematíes, lo que afectaría a su permeabilidad y a la acción de las ATPasas, lo que haría a los hematíes más susceptibles para la hemólisis disminuyendo su vida media<sup>20</sup>. La administración de diversos antioxidantes, como la vitamina E, C o la carnitina se han asociado a mejoría de la anemia en HD<sup>21,22</sup>. La mayor eliminación de moléculas medias mejoraría la relación oxidantes/antioxidantes<sup>23</sup> por lo que a través de este mecanismo también se podría explicar el cambio observado. Esta hipótesis también estaría de acuerdo con las menores necesidades de hierro observadas en este estudio con la polisulfona.

## CONCLUSION

Dentro del conjunto de factores que influyen e la anemia de los pacientes de HD y su respuesta a la EPO debemos incluir la utilización de membranas como la polisulfona más biocompatibles y con mayor coeficiente de permeabilidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Echbach JW, Haley NR, Egrie JC, Adamson JW: A comparison of the responses to recombinant human erythropoietin in normal ad uremic subjects. *Kidney Int* 42: 407-416, 1992.
2. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, Owen WF: Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *JASN* 8: 1921-1929, 1997.
3. Valderrábano F: Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 50: 1373-1391, 1996.
4. Valderrábano F: Situaciones de mala respuesta al tratamiento. Cap. 6. En: Valderrábano F (ed.). *Eritropoyetina humana recombinante*. Ed. Biblio STM. Masson, Barcelona 105-117, 1997.
5. 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: 420-425, 1996.

6. Conde JL, Amate JM y cols.: Evaluación de los diferentes tipos de membranas de hemodiálisis. Informe de síntesis. *Nefrología* 16 (Supl. 4): 3-24, 1996.
7. Eschbach JW: Hematocrito diana. Cap. 11. En: Valderrábano F (ed.). *Eritropoyetina humana recombinante*. Ed. Biblio STM. Masson, Barcelona 181-186, 1997.
8. Pertosa G, Gesualdo L, Bottalico D, Schena FP: Endotoxins modulate chronically tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uraemic monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 10: 328-333, 1995.
9. Pérez-García R, Anaya F, Chisvert J, Valderrábano F: Association of high-flux dialysers and bacterial contamination of dialysate induced chronic release of cytokines in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2164-2166, 1995.
10. Lonnemann G: Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogens. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): 195-200, 1993.
11. Pannichi V, Migliosi M, De Pietro S, Metelli MR, Taccola D, Ghezzi PM, Carozzi S, Fidelo F, Santoro A, Rindi P, Pérez-García R, Palla R, Tetta C: Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients. *Kidney Int* (en prensa).
12. Bárány P, Divino JC, Bergström J: High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 29: 565-568, 1997.
13. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Lejeune F, Fillet G: Early prediction of response to recombinant human erythropoietin in patients with anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 82: 2010-2016, 1993.
14. Geerlings W, Morris RW, Brunner FP y cols.: Factors influencing anaemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 8: 585-589, 1993.
15. Charra B, Calemard E, Chazot C, Terrat JC, Banel T, Ruffet M, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1: 351, 1990.
16. Kerr PB, Argilés A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM: Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int* 4: 1035-1040, 1992.
17. Carozzi S, Nassini MG, Sanna A y cols.: rHu-EPO resistance in hemodialysis. Effects of paired filtration dialysis (PDF). *ASAIO J* (abstract) 43 (2): 72, 1997.
18. Kobayashi H, Ono T, Yamamoto N y cols.: Removal of high molecular weight substances with large-pore-size membrane (BK-F). *Kidney and Dialysis* 34: 154-157, 1993.
19. Gotoh M, Nagase S, Aoyagi K, Hirayama A, Takemusa K, Ueda A, Tomido C, Kikichi H y Koyama A: Thiobarbituric acid reactive substances are increased in the subcutaneous fat tissue of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12: 713-717, 1997.
20. Matsamura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muramoto H: Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron* 72: 574-578, 1996.
21. Labonia WB: L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kid Dis* 26: 757-764, 1995.
22. De los Reyes B, Navarro JA, Pérez-García R, Liras A, Campos Y, Bonstein B, Arenas J: Effects of L-carnitine on erythrocyte acyl-CoA, free CoA and glycerophospholipid acyltransferase in uremia. *Am J Clin Nutr* 67: 386-390, 1998.
23. Shimaju T, Toyama K, Ominata M, Yasuda T, Sugiyama M, Owada S, Ishida M: Effect of vitamin E immobilized regenerative cellulosa membrane on neutrophil superoxide anion radical production and lipid peroxidation. European Renal Association. Abstract book of XXXV Congress. June 1998. Rimini p. 286.