



Importancia del líquido de diálisis ultrapuro en la respuesta al tratamiento de la anemia renal con darbepoetina en el paciente en hemodiálisis

M. Molina*, M. J. Navarro*, M. E. Palacios**, M. C. de Gracia*, M. A. García Hernández*, F. Ríos Moreno** y F. M. Pérez* Silva

*Nefrología. Hospital Santa María del Rosell. **Nefrología. Nefroclub Carthago.

RESUMEN

Las enfermedades inflamatorias crónicas y las infecciones representan una causa mayor de hiporrespuesta a los factores estimuladores de la eritropoyesis. Para comprobar la hipótesis de que un líquido dializante ultrapuro puede mejorar la respuesta al tratamiento con darbepoetina y reducir los marcadores inflamatorios, condujimos este estudio prospectivo. Se reclutaron 107 pacientes en hemodiálisis con líquido dializante potencialmente contaminado desde el punto de vista bacteriológico. Para ello, debían estar estables en las últimas 8 semanas en cuanto a niveles de hemoglobina y dosis administrada de darbepoetina. Se añadieron dos filtros (uno de nylon hidrofílico y otro de polisulfona) al tratamiento de aguas, el primero previo a la salida al anillo de distribución y el segundo previo al dializador. Los pacientes se evaluaron durante 12 meses. Las variaciones de dosis de darbepoetina se realizaron para mantener niveles de hemoglobina entre 11 y 14 g/dl. Se determinaron índice de resistencia al factor estimulante de la eritropoyesis, definido como el cociente entre dosis semanal de darbepoetina y niveles de hemoglobina, basal y cada 2 meses, el recuento de endotoxinas basal y cada mes, y la proteína C reactiva basal y cada 6 meses. 94 pacientes completaron el estudio. El índice de resistencia se redujo de forma significativa durante todo el seguimiento ($p < 0,001$), objetivándose desde el segundo mes. Los niveles de hemoglobina se mantienen dentro de los márgenes establecidos con una reducción de la dosis de darbepoetina semanal de un 34% al final del periodo de seguimiento ($p < 0,001$). Tanto la proteína C reactiva como el recuento de endotoxinas se redujeron significativamente ($p < 0,001$) frente a las basales a los 6 y 12 meses. En conclusión, la pureza bacteriológica del líquido dializante disminuye los marcadores inflamatorios en el paciente en hemodiálisis, así como mejora la respuesta al tratamiento con darbepoetina en la anemia renal.

Palabras clave: **Líquido dializante ultrapuro. Darbepoetina. Marcadores inflamatorios.**

IMPORTANCE OF ULTRAPURE DIALYSIS LIQUID IN RESPONSE TO THE TREATMENT OF RENAL ANAEMIA WITH DARBEPOETIN IN PATIENTS RECEIVING HAEMODIALYSIS

SUMMARY

Chronic inflammatory diseases and infections are a major cause of hyporesponse to erythropoiesis-stimulating factors. We conducted this prospective study in 107 patients in haemodialysis with dialysis liquid that was potentially contaminated from a bacteriological perspective in order to test the hypothesis that ultrapure dialysis liquid can improve the response to treatment with darbepoetin and reduce inflammatory markers. These patients had to have been stable in the last 8 weeks in relation to haemoglobin level and the administered dose of darbepoetin. Two filters (one of hydrophilic nylon and another of polysulfone) were added to the water treatment process, the first one prior to distribution ring output and the second before the dialyser. The patients were evaluated for 12 months. The dosage of darbepoetin was varied to maintain haemoglobin levels ranging from 11 to 14 g/dl. We measured resistance to the erythropoiesis-stimulating factor, defined as the quotient between weekly dose of darbepoetin and haemoglobin levels, baseline and every two months, the baseline and monthly endotoxin count and reactive protein C at baseline and every 6 months. 94 patients completed the study. The resistance index fell significantly during follow-up ($p < 0.001$) and was measurable from the second month on. Haemoglobin levels remained within the established margins with a 34% reduction in the weekly dose of darbepoetin at the end of the follow-up period. Both reactive protein C and the endotoxin count were significantly reduced ($p < 0.001$) compared to baseline after 6 and 12 months. To conclude, the bacteriological purity of the dialysis liquid reduces inflammatory markers in patients receiving haemodialysis, improving the response to treatment with darbepoetin in renal anaemia.

Key words: **Ultrapure dialysate. Darbepoetin. Renal anaemia. Inflammation.**

INTRODUCCIÓN

Se han reportado abundantes evidencias sobre mejoría en la calidad de vida^{1,2}, protección cardiovascular^{3,4}, y disminución del riesgo relativo de mortalidad y hospitalización⁵ en pacientes con anemia renal tratados con factores estimuladores de la eritropoyesis (FEE). Por ello, las Guías Europeas para el tratamiento de la anemia renal recomiendan una hemoglobina diana superior a 11 g/dl en estos pacientes⁶.

Darbepoetina alfa es un potente estimulador de la eritropoyesis, capaz de corregir y mantener los niveles de hemoglobina en estas recomendaciones, tanto en pacientes en prediálisis como en hemodiálisis, independientemente de la vía y frecuencia de administración, tal como ha sido comunicado por algunos autores y nuestro propio grupo⁷⁻¹⁰.

La sensibilidad y respuesta de la anemia renal al tratamiento con FEE puede verse influenciada por factores clínicos¹¹, algunos de ellos como sexo, edad, tiempo en diálisis y factores comórbidos como las hemoglobinopatías no son modificables. En cambio, algunos otros (depósitos de hierro inadecuados, carencias vitamínicas, diálisis inadecuada y líquido de diálisis inapropiado, entre otros), pueden ser corregidos con la intervención terapéutica adecuada^{6,11}.

Así, la infección y/o inflamación puede interferir en la respuesta al tratamiento con FEE. La proteína C reactiva (PCR) es un marcador útil para cuantificar la magnitud de la inflamación en el paciente en diálisis, y tal como se ha descrito recientemente por Barany y cols.¹², niveles aumentados de PCR se comportan como predictores de hiporrespuesta al tratamiento con eritropoyetina.

La uremia puede conducir a reacciones inflamatorias, pero la diálisis puede contribuir significativamente al síndrome de inflamación crónica que caracteriza al paciente en hemodiálisis. La activación de los monocitos y el aumento en la producción de citoquinas pro inflamatorias puede ser causado por la activación del complemento inducida por el dializador, por interacción directa entre la célula y la membrana, y por el líquido de diálisis contaminado con endotoxinas¹³. En este sentido, se ha descrito una mejoría en la respuesta a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis crónica en los que se emplea líquido de diálisis ultrapuro^{13,14}.

El presente estudio fue desarrollado para evaluar la eficacia de la hemodiálisis utilizando líquido dializante ultrapuro en la respuesta eritropoyética de los pacientes en hemodiálisis tratados con darbepoetina, así como evaluar la evolución de los marcadores inflamatorios.

MÉTODOS

Pacientes

Para ser incluidos en este estudio, se requirió que los pacientes tuvieran más de 18 años, que recibieran tratamiento con hemodiálisis frente a líquido dializante convencional durante al menos 6 meses previos y, que estuvieran más de 12 semanas en tratamiento con darbepoetina alfa, sin que se hubiera producido variación importante de dosis en las últimas 8 semanas (< 15%), así como que no hubiera habido cambios en la hemoglobina sérica superiores a 1 g/dl, no haber recibido transfusiones sanguíneas y con niveles adecuados de hierro (ferritina sérica ≥ 150 $\mu\text{g/L}$ y saturación de transferrina $\geq 20\%$). En el momento del reclutamiento ningún paciente presentaba infección aguda o crónica, neoplasia, enfermedad inflamatoria, pérdidas sanguíneas crónicas o intervenciones quirúrgicas.

Características del tratamiento

Las sesiones de hemodiálisis se realizaron con el monitor 4008S de Fresenius Medical Care. El tiempo por sesión osciló entre 3,5 y 4,5 horas, tres sesiones semanales, con un flujo sanguíneo entre 300 y 400 ml/min, y un flujo de líquido dializante entre 500 y 800 ml/min. A lo largo del estudio se emplearon dializadores biocompatibles de alta permeabilidad (HF80 polisulfona Fresenius y FX60 helixona Fresenius).

Diseño del estudio

Este fue un estudio prospectivo desarrollado en el área de salud de Cartagena. La totalidad de los pacientes reclutados fueron evaluados durante 8 semanas para comprobar estabilidad y posteriormente, tras las modificaciones en el tratamiento del agua, durante un periodo de 1 año.

Los pacientes seleccionados, tratados con un líquido dializante potencialmente contaminado desde el punto de vista bacteriológico, fueron dializados frente a un líquido dializante ultrapuro. Para ello se instaló un filtro de nylon hidrofílico (capaz de atrapar partículas de tamaño superior a 0,22 micras) postósmosis y un filtro de polisulfona antes del dializador (Diasafe, Fresenius Medical Care).

Las dosis de darbepoetina intravenosa en administración semanal o quincenal, fueron ajustadas para mantener cifras estables de hemoglobina comprendidas entre 11 y 14 g/dl⁶. Para el mantenimiento del estatus de hierro, el 92,4% de los pacientes reciben hierro sucrato intravenoso en algún momento durante el estudio.

Durante los 12 meses de seguimiento cualquier modificación de la pauta de hemodiálisis en cada paciente es decidida por el nefrólogo de acuerdo con los estándares clínicos, en función del manejo habitual de los pacientes en hemodiálisis crónica.

Parámetros del estudio

Cada 8 semanas a lo largo del seguimiento se determina hemoglobina (Hb, g/dl), dosis de darbepoetina (mcg/kg de peso/semana), ferritina (ng/ml), índice de saturación de transferrina (IST, %) y Kt/V (Dauguidas 2^a generación).

Se define como variable primaria de eficacia el índice de resistencia al factor estimulante de la eritropoyesis (IRFEE), determinado como el cociente entre la dosis semanal administrada de darbepoetina por kilogramo de peso y la concentración de hemoglobina (mcg/kg/semana/g/dl).

Como variables secundarias se determinan la proteína C reactiva de alta sensibilidad (método inmunoturbidimétrico potenciado con partículas) al inicio del estudio y a los 6 y 12 meses. Con la misma periodicidad se determina la albúmina sérica (g/dl).

El análisis microbiológico del líquido dializante fue realizado cada mes mediante pruebas estándar de agar (unidades formadoras de colonias u.f.c por mililitro). El recuento de endotoxinas mensual durante el periodo de evaluación fue determinado por análisis cinético cromogénico Pyrogen-LAL (unidades de endotoxinas, UE, por mililitro). El líquido dia-

lizante filtrado recibe la consideración de ultrapuro con $< 0,03$ UE/ml y $< 0,1$ u.f.c/ml^{15,16}.

Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos para variables cuantitativas se expresaron en términos de media, rango y desviación estándar. Las variables cualitativas se resumen como porcentajes y medidas simples.

Para cada variable en estudio se contrasta si su distribución es normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov). El contraste de medias en variables de distribución no normal (IRFEE, dosis de darbepoetina, PCR y recuento de endotoxinas) se realiza mediante la prueba no paramétrica W de Wilcoxon para muestras relacionadas, utilizando la prueba *t* de Student para muestras relacionadas en aquellas variables de distribución normal (Hb, ferritina, IST, albúmina y Kt/V).

Se determina la significación clínica en la variable primaria de eficacia (IRFEE) mediante la F de Friedman.

RESULTADOS

Análisis de la muestra

Un total de 107 pacientes se reclutaron para el estudio de los que 94 completaron los 12 meses. El 12,1% no completan el estudio (5 por fallecimiento, 7 por trasplante renal y 1 pérdida de seguimiento). Todos los datos están referidos a los pacientes que completaron las 52 semanas de seguimiento. Las características demográficas y basales se resumen en la tabla I.

Eficacia

Tal como se muestra en la tabla II, no se aprecian diferencias significativas en el IRFEE, dosis semanal de darbepoetina y hemoglobina durante el periodo de reclutamiento (8 semanas previas frente a situación basal).

En la figura 1 se puede apreciar el descenso del IRFEE a lo largo de los 12 meses de seguimiento, con significación clínica (F de Friedman, $p < 0,001$). En todos los puntos de corte el índice de resistencia disminuyó frente al basal de forma significativa (tabla III).

Los niveles medios de hemoglobina se mantienen dentro del rango durante todo el seguimiento en ambos brazos, con un descenso significativo ($p <$

Tabla I. Características demográficas y basales

Pacientes que completan las 52 semanas de seguimiento	94
Permanencia en hemodiálisis, meses (rango)	62,1 ± 51,1 (12-290)
Edad, años*	64,8 ± 14,6
Sexo, n (%)	
Hombres	54 (57,4%)
Mujeres	40 (42,6%)
Causa de insuficiencia renal, n (%)	
Diabetes	22 (23,4)
Glomerulonefritis	21 (22,3)
Hipertensión	17 (18,1)
Hereditaria	14 (14,9)
Desconocida	12 (12,8)
Nefritis intersticial	8 (8,5%)
Peso seco, kg	66,81 ± 12,62
Concentración de hemoglobina, g/dl*	12,35 ± 1,05
Dosis de darbepoetina semanal por kilogramo de peso, µg/kg*	0,64 ± 0,58
Índice de resistencia al factor estimulante de la eritropoyesis, µg/kg/semana/g/dl*	0,0533 ± 0,0468
Concentración de ferritina sérica, ng/ml*	325,73 ± 141,53
Índice de saturación de transferrina, %*	29,15 ± 8,69
Kt/V*	1,44 ± 0,18
Proteína C reactiva, mg/dl*	1,45 ± 2,67
Albúmina, g/dl*	4,01 ± 0,22

Los resultados estadísticos están basados en los pacientes que completan 52 semanas de tratamiento. * Los datos aparecen como media ± desviación estándar.

Tabla II. Parámetros de estabilidad de la muestra

	8 semanas previas	Basal	p
Hemoglobina, g/dl	12,39 ± 0,97	12,35 ± 1,05	ns*
Dosis darbepoetina, µg/kg/semana	0,64 ± 0,57	0,64 ± 0,58	ns**
IRFEE, µg/kg/semana/g/dl	0,0516 ± 0,0498	0,0533 ± 0,0468	ns**

*Prueba *t* de Student para muestras relacionadas. **Prueba W de Wilcoxon para muestras relacionadas. IRFEE, índice de resistencia al factor estimulante de la eritropoyesis.

0,001) de la dosis de darbepoetina semanal de un 34% al final del periodo de seguimiento (0,64 ± 0,58 µg/kg y 0,42 ± 0,35 µg/kg, basal y a los 12 meses, respectivamente), tal como se aprecia en la figura 2.

No se aprecian diferencias significativas con respecto a basal en ferritina, índice de saturación de transferrina y Kt/V en ninguno de los puntos de corte (tabla III). Tampoco se aprecian cambios en los niveles de albúmina (basal 4,01 ± 0,22 g/dl) a los 6 (3,99 ± 0,24 g/dl) y 12 meses (3,98 ± 0,26 g/dl) del estudio.

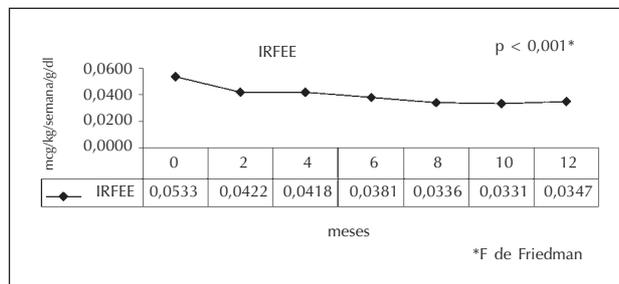


Fig. 1.—Evolución del índice de resistencia al factor estimulante de la eritropoyesis.

Respecto a los parámetros inflamatorios, se produce un descenso significativo en la proteína C reactiva (basal $1,45 \pm 2,67$ mg/dl) a los 6 ($0,75 \pm 0,81$ mg/dl, $p < 0,001$) y 12 meses ($0,64 \pm 0,77$ mg/dl, $p < 0,001$). Se produce un descenso significativo ($p < 0,001$) en el recuento de endotoxinas ($0,0375 \pm 0,0138$ UE/ml al inicio del estudio, frente a $0,0086 \pm 0,0057$ UE/ml y $0,0058 \pm 0,0033$ UE/ml a los 6 y 12 meses, respectivamente).

DISCUSIÓN

Los beneficios de la corrección de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica han sido ampliamente reportados en la literatura médica y previamente discutidos en la introducción¹⁻⁵. La administración de darbepoetina⁷⁻¹⁰ se ha comunicado eficaz para alcanzar y mantener los niveles recomendados por las Guías Europeas⁶, en las que se describe la importancia de la pureza bacteriológica del líquido dializante y su relación con la respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Los resultados de nuestro estudio prospectivo en pacientes en hemodiálisis frente a líquido dializante ultrapuro durante un año comparados con la misma población tratada con líquido de diálisis potencialmente contaminado desde el punto de vista bacteriológico, muestran un descenso significativo del índice de resistencia al factor estimulante de la eritropoyesis, en este caso darbepoetina, precisando

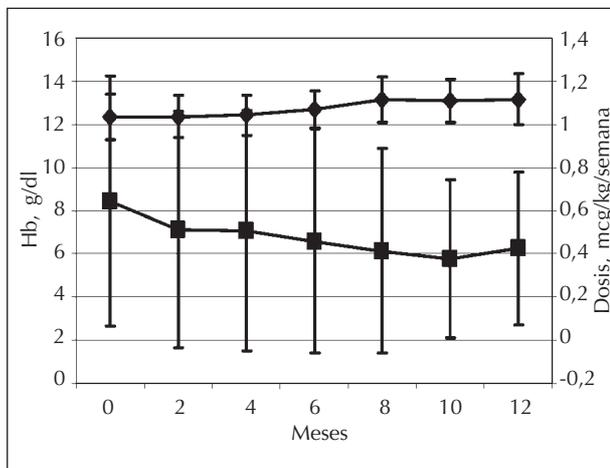


Fig. 2.—Evolución de la concentración de hemoglobina sérica (g/dl) y de la dosis semanal de darbepoetina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$).

de menores dosis para alcanzar mayores niveles de hemoglobina. Este descenso es significativo desde el segundo mes y se mantiene a lo largo de todo el periodo de seguimiento.

Nuestros resultados son consistentes con los reportados por otros autores. Sitter y cols.¹³ describen un descenso medio en el consumo de eritropoyetina de un 30,4% en un año de seguimiento para mantener los mismos niveles de hemoglobina, cifras similares a las descritas por Kleophas y cols.¹⁷ (descenso de 37 ± 28 unidades por kilogramo de peso y semana). Estos resultados son contrastados en sentido bilateral en el estudio cruzado de Hsu y cols.¹⁴, donde el paso del periodo convencional al de líquido ultrapuro supuso un descenso en la dosificación de eritropoyetina de un 15,2%, y un incremento del 16,5% cuando se produce el paso contrario. Una de las razones argüidas por los autores podría estar en relación con la mejor utilización de los depósitos de hierro, cuestión que nuestros datos no confirman, puesto que a lo largo del estudio tanto la ferritina como el índice de saturación de transferrina permanecen invariables.

En el estudio de Rahmati y cols.¹⁸ no se modifican significativamente las dosis de eritropoyetina con el uso del líquido dializante ultrapuro, si bien los

Tabla III. Evolución de ferritina, índice de saturación de transferrina y Kt/V

	Basal	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses
Ferritina, ng/ml	$325,73 \pm 141,53$	$337,36 \pm 192,18$	$327,4 \pm 197,43$	$311,27 \pm 112,03$	$326,2 \pm 106,64$
IST, %	$29,15 \pm 8,69$	$28,29 \pm 7,94$	$27,83 \pm 7,53$	$30,02 \pm 7,62$	$28,15 \pm 7,55$
Kt/V	$1,44 \pm 0,18$	$1,43 \pm 0,26$	$1,43 \pm 0,20$	$1,43 \pm 0,19$	$1,42 \pm 0,17$

niveles de hemoglobina se incrementan significativamente a los 6 y 9 meses de seguimiento, lo que implica de igual forma una mejoría del índice de resistencia.

Otros autores han comunicado mejorías significativas de la anemia con la hemodiafiltración en línea^{19,20}, técnica que tiene entre sus principios básicos la reposición de líquido ultrapuro. De especial interés son los resultados de Maduell y cols.¹⁹, puesto que la mejoría se produce pese a que los pacientes recibían tratamiento previo con hemofiltración, sugiriendo la probable importancia del líquido de reposición en estos resultados.

La utilización de líquido dializante ultrapuro reduce en nuestra serie de forma significativa los niveles de proteína C reactiva, tal como ha sido descrito previamente por otros autores^{13,14,18,21}. Aunque los mecanismos por los que la inflamación puede afectar a la eritropoyesis son complejos, esta reducción de la PCR y de la concentración de interleukina 6¹³ tras el paso a diálisis con líquido ultrapuro y la mejoría en la resistencia al factor estimulante eritropoyético, sugieren la implicación de citoquinas proinflamatorias en la supresión de la eritropoyesis, que de alguna forma, reducen la sensibilidad a eritropoyetina a nivel celular. Así, McDougall y cols., reportaron que los niveles de interleukina 6 podrían ser el mejor marcador para controlar la hiporrespuesta a eritropoyetina en pacientes en diálisis²². En muchas de estas series^{13,18,21}, la reducción de los marcadores de la inflamación se acompañó de un ascenso en los niveles de albúmina, resultado no encontrado en nuestra serie ni en la Hsu y cols.¹⁴.

En conclusión, la hemodiálisis frente a líquido dializante no contaminado bacteriológicamente produce un descenso en los marcadores inflamatorios, mejorando la respuesta al tratamiento de la anemia renal con darbepoetina. Para evaluar su impacto sobre morbilidad y mortalidad en el paciente en hemodiálisis se requieren otros estudios cruzados con un mayor periodo de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Keown PA: Quality of life in end-stage renal disease patients during recombinant erythropoietin therapy. The Canadian erythropoietin study. *Contrib Nephrol* 88: 81-86, 1991.
- Valderrábano F: Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 15: 23-28, 2000.
- Foley RN, Parfrey PS, Morgan J y cols.: Effects of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 58: 1325-1335, 2000.
- McMahon LP, Mason K, Skinner SL y cols.: Effects of hemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1425-1430, 2000.
- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C y cols.: Anaemia in five European countries and associated morbidity and mortality among haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19: 121-132, 2004.
- Locatelli F, Aljama P, Barany P y cols.: Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 2): ii1-47, 2004.
- Martínez Castela A y cols.: Estudio multicéntrico de darbepoetina alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *Nefrología* 23 (2): 114-124, 2003.
- Locatelli F y cols.: Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *Nephrol Dial Transplant* 18: 362-369, 2003.
- Molina M, García Hernández MA, Navarro MJ y cols.: Tratamiento de la anemia renal con administración una vez cada dos semanas de darbepoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis previamente tratados con epoetina alfa. *Nefrología* XXIV (1): 44-49, 2004.
- Molina M, García Hernández MA, Navarro MJ y cols.: Estudio comparativo sobre el tratamiento de la anemia renal en el paciente en hemodiálisis: cambio de vía de administración de epoetina alfa frente a conversión a darbepoetina. *Nefrología* XXIV (6): 52-59, 2004.
- Richardson D: Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 53-59, 2002.
- Barany P, Divino JC, Bergstrom J: High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29: 565-568, 1997.
- Sitter T, Bergner A, Schiffel H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1207-1211, 2000.
- Hsu PY, Lin CL, Yu CC y cols.: Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients- A prospective cross-over study. *J Nephrol* 17: 693-700, 2004.
- Kessler M, Canaud M, Pedrini LA y cols.: The EBPG Expert Group on Hemodialysis. European Best Practice Guidelines for Hemodialysis (part 1). Section IV. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 7): 45-62, 2002.
- Guías de Gestión de Calidad del líquido de diálisis (LD). Sociedad Española de Nefrología. <http://www.senefro.org/modules/subsection/files/agua.pdf>.
- Kleophas W, Haastert B, Backus G y cols.: Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. *Nephrol Dial Transplant* 13: 3118-3125, 1998.
- Rahmati MA, Homel O, Hoenich MA y cols.: The role of improved water quality on inflammatory markers in patients undergoing regular dialysis. *Int J Artif Organs* 27: 723-727, 2004.
- Maduell F, Del Pozo C, García H y cols.: Change from conventional haemofiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1202-1207, 1999.
- Bonforte G, Gallo P, Zerbi S y cols.: Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line prepared substitution fluid. *Blood Purif* 20: 357-363, 2002.
- Arizono K, Nomura K, Motoyama T y cols.: Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. *Blood Purif* 22 (Supl. 2): 26-29, 2004.
- McDougall IC, Allen DA, Tucker B y cols.: Serum interleukin-6 levels are a useful indicator of narrow suppression in patients with resistance to erythropoietin due to inflammatory disease. *Am Soc Nephrol* 4: 428A, 1993.