



# Efecto de la hemodiálisis de alto flujo en la dosis de eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica

Effect of high flow hemodialysis on the dose of erythropoietin in patients with chronic renal failure

Ana Aguilar-Rodríguez <sup>1,a</sup> , Julie Hinostraza-Yanahuaya <sup>2,a</sup> , María T. Lopera-Quintanilla <sup>3,a,b</sup> 

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el requerimiento de eritropoyetina (EPO) tras el cambio de membrana de bajo a alto flujo en pacientes prevalentes en hemodiálisis. Secundariamente determinar la variación de  $\beta_2$ -microglobulina, Proteína C reactiva (PCR) y ferritina. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional en pacientes prevalentes en hemodiálisis en dos centros de diálisis en Perú. Se determinaron las características clínicas y demográficas de los pacientes. Se determinó hemoglobina, porcentaje de saturación de transferrina, ferritina, Kt/V y dosis de EPO basal y cada 3 meses durante los 12 meses posteriores al cambio de dializador. Adicionalmente se determinó la PCR y  $\beta_2$ -microglobulina a los 3, 6 y 12 meses. **Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La dosis de EPO basal fue  $5\,763,55 \pm 3\,000,69$  UI/semana y a los 12 meses,  $4031,18 \pm 2\,663,95$  UI/semana ( $p=0,000$ ) y la hemoglobina basal  $11,10 \pm 1,24$  g/dl y a los 12 meses  $11,69 \pm 1,28$  g/dl ( $p=0,077$ ). La  $\beta_2$ -microglobulina disminuyó de  $45,64 \pm 11,39$  mg/l a  $26,26 \pm 8,02$  mg/l a los 12 meses ( $p=0,000$ ). **Conclusiones:** En la población de estudio la dosis de EPO disminuyó 30% a los 12 meses sin cambios en la hemoglobina. La  $\beta_2$ -microglobulina disminuyó 42,5% al año.

PALABRAS CLAVE: Eritropoyetina, hemodiálisis, anemia

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the requirements of erythropoietin (EPO) after changing low membrane flow to high in patients on hemodialysis. Secondly, to evaluate changes in serum levels of beta 2 microglobulin, C-reactive protein (CRP) and ferritin. **Methods:** A retrospective-observational study was carried-out in patients on hemodialysis in two centers in Peru. Clinical and demographic characteristics of patients were reported. Levels of hemoglobin, ferritin saturation percentage, ferritin, Kt/V and EPO baseline doses and each three months for one year after changing the dialyzer were measured. Additionally, serum levels of C-reactive protein and beta 2 microglobulin at 3, 6 and 12 months were obtained. **Results:** A total of 58 were included; baseline EPO levels were  $5\,763.55 \pm 3\,000.69$  UI/week and at 12 months were  $4\,031.18 \pm 2\,663.95$  UI/week ( $p=0.000$ ); baseline hemoglobin was  $11.10 \pm 1.24$  g/dl and  $11.69 \pm 1.28$  g/dl ( $p=0.077$ ) after 12 months. Serum levels of beta 2 microglobulin dropped from  $45.64 \pm 11.39$  mg/l at baseline to  $26.26 \pm 8.02$  mg/l at one year ( $p=0.000$ ). **Conclusions:** EPO doses dropped 30% at 12 months with no changes in hemoglobin. Beta 2 microglobulin dropped 42.5% after one year.

KEYWORDS: Erythropoietin, hemodialysis, anemia.

<sup>1</sup> Centro Nefrológico Villa Sur. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Clínica de Enfermedades Renales y Diálisis del Sur. Arequipa, Perú.

<sup>3</sup> Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Especialista en Nefrología

<sup>b</sup> Doctor en Medicina

## INTRODUCCIÓN

La anemia es frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), su prevalencia aumenta según disminuye la función renal, habiéndose reportado una prevalencia entre 50-80% en ERC estadio 5<sup>(1,2)</sup>. En pacientes con ERC en hemodiálisis es un factor de riesgo de mortalidad<sup>(3,4)</sup> e influye en la calidad de vida.<sup>(5,6)</sup>

La fisiopatología es multifactorial e incluye déficit de producción de EPO, disminución de la disponibilidad de hierro y aumento de hepcidina, disminución de la vida media de los eritrocitos, disminución de la respuesta a EPO por inflamación y uremia, así como déficit de vitamina B12 y ácido fólico.<sup>(7,8)</sup>

Entre 30-50% de pacientes con ERC estadio 5 cursan con un estado inflamatorio con aumento de PCR y citoquinas proinflamatorias como IL-1 (Interleucina-1), IL-6 (Interleucina-6) y FNT- $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$ )<sup>(9)</sup>. Asimismo, niveles más bajos de PCR se correlacionan con mejores niveles de hemoglobina.<sup>(10,11)</sup>

El manejo de la enfermedad renal crónica estadio 5 ha evolucionado en los últimos años, uno de estos avances tecnológicos ha sido el desarrollo de membranas de alto flujo con un impacto positivo en los resultados de morbimortalidad.<sup>(12-19)</sup>

Uno de los primeros estudios con dializadores de alto flujo, el estudio HEMO no encontró diferencia significativa en la mortalidad de pacientes prevalentes en hemodiálisis de alto flujo y bajo flujo, salvo en el grupo de pacientes con más de 3,7 años en los que la mortalidad fue significativamente menor ( $p=0,005$ )<sup>(12)</sup>. El estudio MPO demostró una reducción significativa en la mortalidad de pacientes incidentes en hemodiálisis de alto flujo con albúmina menor a 4 g/dl ( $p=0,032$ ) y en pacientes diabéticos ( $p=0,039$ )<sup>(13)</sup>. A diferencia de estos estudios, en los que no se encontró diferencia en mortalidad global, recientemente el grupo COSMOS ha publicado los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo con un seguimiento de tres años en 5138 pacientes prevalentes en hemodiálisis en el que tras el ajuste de variables con diferentes modelos se demuestra una reducción de mortalidad por todas las causas de 24% (HR 0,76 IC 95% 0,42-0,87;  $p=0,0218$ ) y reducción de la mortalidad cardiovascular de 39% (HR 0,61 IC 85% 0,42-0,87;  $p=0,0063$ ).<sup>(14)</sup>

Existe evidencia que las membranas de alto flujo disminuyen los niveles de PCR<sup>(15,16)</sup>, marcador importante de inflamación, así como los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina<sup>(16,17)</sup>. Por último, es importante mencionar que la reducción de  $\beta_2$ -microglobulina disminuye la mortalidad cardiovascular.<sup>(17,18)</sup>

Las guías clínicas como la European Renal Best Practice (ERBP) recomiendan la utilización de membranas sintéticas de alto flujo en pacientes de riesgo (albumina  $< 4\text{g/dl}$ ) (1A), y en pacientes de bajo riesgo (2B)<sup>(19)</sup>. La guía KHA-CARI (Caring for Australians and New Zealanders with Kidney Impairment) 2013 recomienda el uso de membranas de alto flujo para eliminar moléculas como  $\beta_2$ -microglobulina (1A) y sugieren beneficio en pacientes con más de 3,7 años en diálisis, albúmina  $< 4\text{g/dl}$  y en diabéticos (1A)<sup>(20)</sup>. La guía UK Renal Association acreditada por NICE (National Institute for health and Care Excellence) 2019 recomienda el uso de dializadores de alto flujo (1B) en pacientes con mínima función residual<sup>(21)</sup>. En el mundo el uso de dializadores de alto flujo supera el 70%. En nuestro país aún se utilizan dializadores de bajo flujo de forma mayoritaria, por ello, tras la primera experiencia en la utilización de dializadores de alto flujo, con el objetivo de mejorar los resultados terapéuticos de los pacientes en hemodiálisis, decidimos realizar un estudio retrospectivo observacional en una serie de casos con el objetivo de evaluar si el cambio de membrana a alto flujo en pacientes prevalentes en hemodiálisis disminuye el requerimiento de eritropoyetina. Los objetivos secundarios fueron determinar si disminuyen los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina y si mejoran los marcadores de inflamación PCR y ferritina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional en pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica de dos clínicas de Perú. El cambio de membrana de bajo flujo (dializador FX10) a alto flujo (dializador FX classix 80) se realizó en febrero, mayo y julio del 2019 (debido a razones logísticas) con un seguimiento de 12 meses. Se evaluaron todos los pacientes de los dos centros (180 pacientes) siendo los criterios de inclusión: paciente con ERC en hemodiálisis con membranas de bajo flujo, más de 6 meses en hemodiálisis, más de 3 meses en los centros donde se realizó el estudio, en tratamiento con eritropoyetina alfa y fistula arteriovenosa (FAV) como acceso vascular. Se excluyeron los pacientes en los que no se completó seguimiento de 12 meses por

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

fallecimiento, transferencia a otro centro, a diálisis peritoneal (DP) o a hemodiafiltración en línea de alto volumen (HvHDF) y aquellos que interrumpieron el tratamiento de la anemia. Luego de verificar los criterios de selección (gráfico 1), se incluyeron en el estudio 58 pacientes.

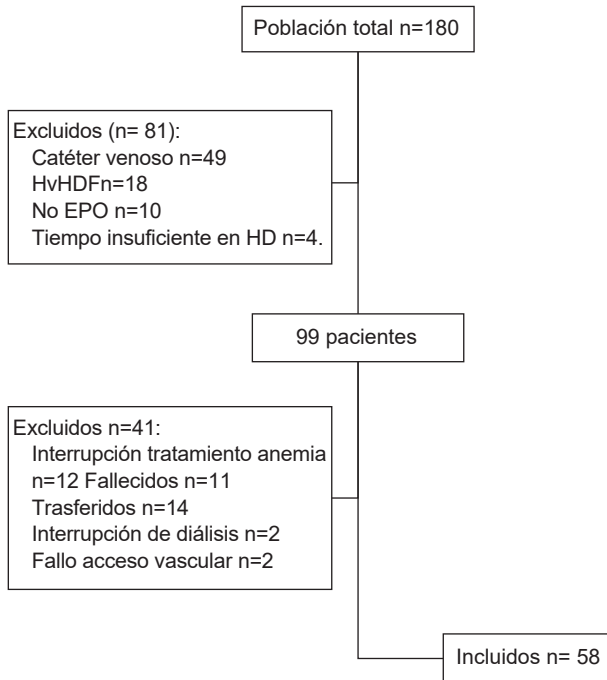


Gráfico 1. Proceso de selección de pacientes.

Se registraron las características demográficas y clínicas de la población de estudio: edad, sexo, etiología de ERC, tiempo en hemodiálisis y tiempo en la clínica, así como las características de la hemodiálisis. Se determinó hemoglobina, porcentaje de saturación de transferrina, ferritina, Kt/V, dosis de eritropoyetina semanal (UI/semana), índice de resistencia a eritropoyetina (ERI) (UI/kg/semana/g/dl) basal y cada tres meses durante 12 meses. Además, PCR y  $\beta_2$ -microglobulina basal y a los 3, 6 y 12 meses.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v25.0. Para las variables cualitativas se determinaron porcentajes y en las cuantitativas media y desviación estándar. Se evaluó la normalidad de las variables con Prueba K-S, y de acuerdo con ello las variables cuantitativas se compararon con prueba t para muestras relacionadas (distribución normal) o prueba de Wilcoxon de rangos para datos pareados (distribución no normal). Se consideró significativo  $p < 0,05$ .

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional Cardiovascular

(INCOR) y todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

RESULTADOS

La población de estudio fue de 58 pacientes cuyas características demográficas y clínicas se aprecian en la tabla 1 y las características de la diálisis en la tabla 2.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada.

	n (%)
<b>Edad (años)</b>	58,71 ± 13,61
<b>Sexo</b>	
Masculino	30 (51,7%)
Femenino	28 (48,3%)
<b>Etiología de ERC</b>	
Diabetes mellitus	21 (36,2%)
Hipertensión arterial	7 (12,1%)
Glomerulonefritis crónica	4 (6,9%)
Nefritis tubulointersticial	7 (12,1%)
Otras	6 (10,3%)
No filiada	13 (22,4%)

Tabla 2. Características de la diálisis.

	Media ± DS
<b>Tiempo en hemodiálisis (meses)</b>	46,72 ± 19,94
<b>Tiempo en el centro (meses)</b>	38,22 ± 17,09
<b>Tiempo de diálisis semanal (min)</b>	690,48 ± 41,71
<b>Flujo Sanguíneo (Qb)</b>	385,03 ± 24,95

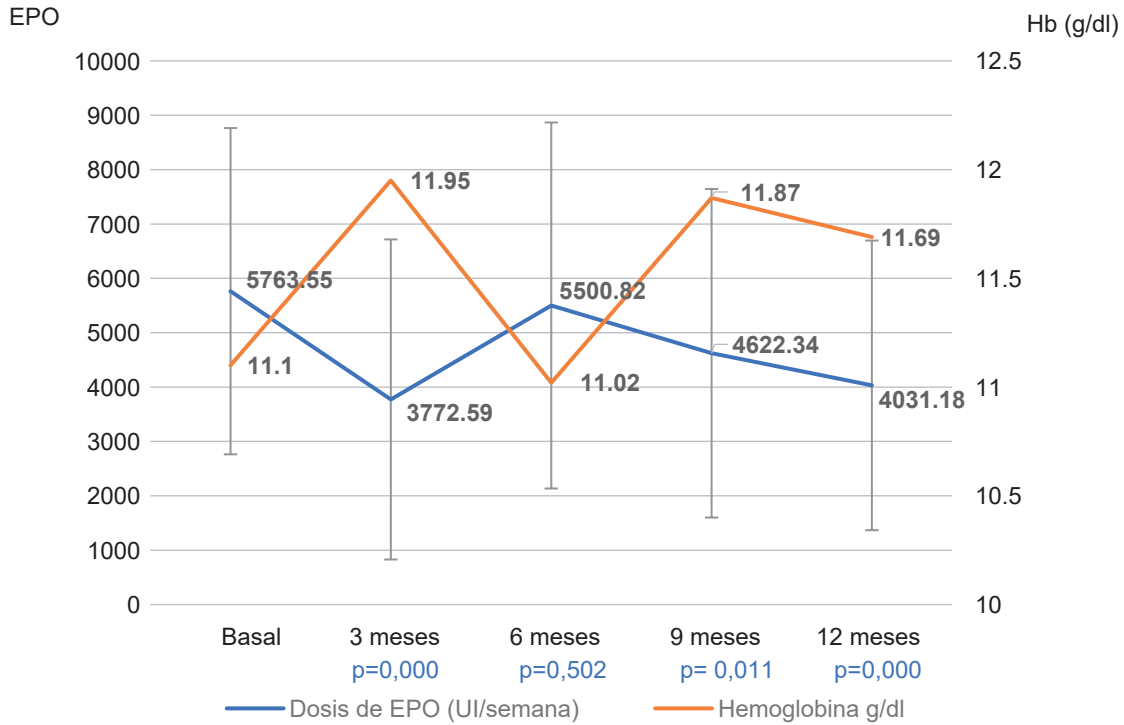
La evolución de la hemoglobina y la dosis de EPO semanal tras el cambio de membrana de bajo a alto flujo se observa en el gráfico 2. La reducción de dosis semanal de eritropoyetina a los 12 meses fue del 30% sin cambio significativo en la hemoglobina. La evolución del ERI se comporta de forma similar y se observa en el gráfico 3.

La dosis de hierro fue significativamente menor a los 6 y 12 meses; no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de saturación de transferrina con relación al basal, y la ferritina, no varió, excepto a los 12 meses en el que fue significativamente mayor (tabla 3). En el subgrupo de pacientes cuyo periodo de seguimiento concluyó antes del inicio de la pandemia (17 pacientes) la ferritina disminuyó significativamente de 1 252,2 ± 474,5 ng/

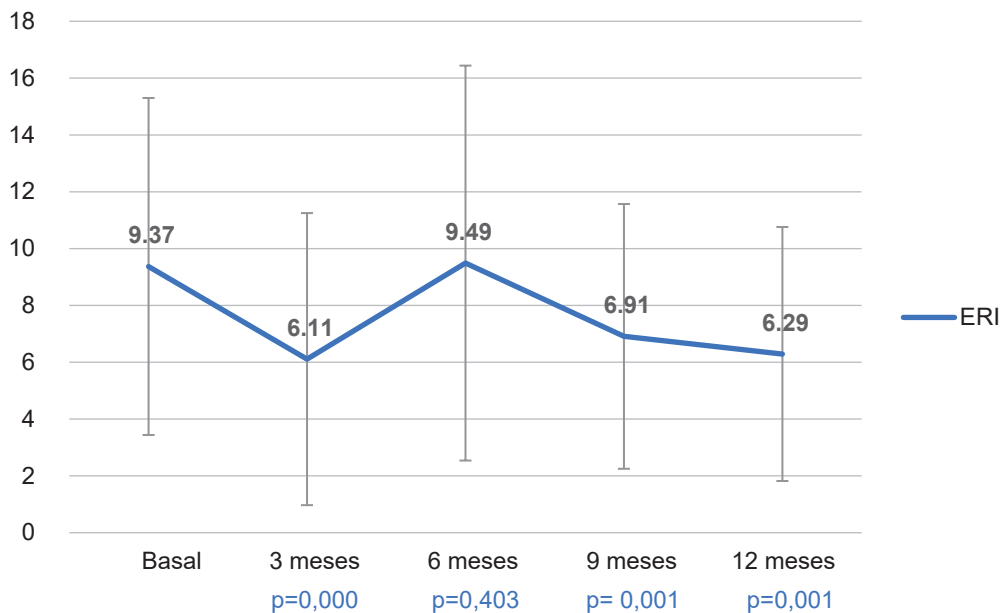
**INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH**

ml a  $1\,003,8 \pm 612,9$  ng/ml a los 12 meses ( $p=0,022$ ). El Kt/V disminuyó discretamente a los 9 y 12 meses. No hubo diferencia significativa en la PCR en el seguimiento.

La  $\beta_2$ -microglobulina tuvo un descenso progresivo estadísticamente significativo a lo largo de todo el seguimiento, alcanzando una reducción de 42,5% a los 12 meses (gráfico 4).



**Gráfico 2.** Hemoglobina y dosis de eritropoyetina semanal.



**Gráfico 3.** Evolución del ERI.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

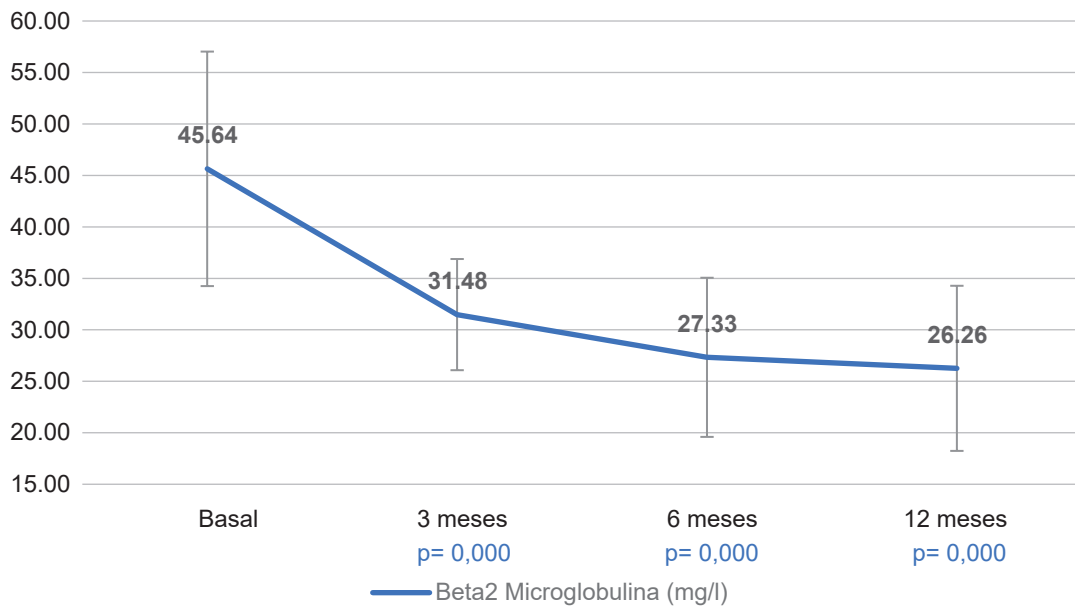


Gráfico 4. Evolución de  $\beta_2$  microglobulina.

Tabla 3. Evolución del porcentaje de saturación de transferrina, ferritina, dosis de hierro, PCR y Kt/V.

	Basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
% saturación de transferrina	39,62 ± 14,40	45,29 ± 18,21	35,90 ± 11,28	43,10 ± 14,56	43,17 ± 18,25
Ferritina (ng/ml)	1259,52 ± 505,41	1349,28 ± 532,69	1272,97 ± 516,44	1281,64 ± 531,66	1443,57 ± 589,66*
Dosis de hierro (mg/mes)	124,71 ± 118,40	151,72 ± 110,85	75,29 ± 104,40**	115,52 ± 107,46	74,14 ± 90,49#
PCR mg/l	6,63 ± 14,30	3,88 ± 5,67	3,91 ± 4,86		4,02 ± 4,80
Kt/V	2,03 ± 0,27	2,03 ± 0,36	2,03 ± 0,30	1,93 ± 0,33#	1,96 ± 0,37&

Comparado con el basal: \* p=0,028; \*\* p=0,012; # p=0,005; & p=0,05

DISCUSIÓN

El tratamiento adecuado de la anemia en el paciente con ERC en hemodiálisis es un factor determinante de supervivencia y calidad de vida. El estudio DOPPS demostró que niveles bajos de hemoglobina se asocian con mayor mortalidad y morbilidad <sup>(3)</sup>, resultado confirmado por el estudio AIM que demostró que la hemoglobina menor de 9 g/dl se asocia con un incremento en mortalidad por todas las causas HR 1,78 (IC95% 1,66-1,89; p<0,001) y de mortalidad cardiovascular HR 1,68 (IC95% 1,55-1,82; p< 0,01). <sup>(4)</sup>

El objetivo es mantener la hemoglobina en rango adecuado con el menor requerimiento posible de agentes estimulantes de eritropoyesis (ESA), para disminuir las complicaciones derivadas de su

uso. No existen muchos estudios publicados en la literatura que evalúen la dosificación de ESA tras el cambio de dializador de bajo flujo a alto flujo. Ifudu et al. <sup>(22)</sup>, demostraron que los niveles de hematocrito aumentaron significativamente tras cambiar de membrana de bajo a alto flujo, además se observó un incremento en la tasa de remoción de urea (TRU) de 60% a 72%.

Villaverde <sup>(23)</sup> demostró que luego del cambio de dializador de celulosa a polisulfona de alto flujo se reduce la dosis de EPO de 3 935 ± 2 803 UI por semana a 3 580 ± 2 729 (p<0,05) a los 4 meses y a 3 548 ± 2 668 (p<0,05) a los 8 meses sin cambios significativos de hemoglobina ni hematocrito. En este estudio, el requerimiento de hierro disminuyó de 62,4 mg/semana a 55,2 mg/s (p>0,05) a los 4 meses y a 48,1 mg/sem (p < 0,01) a los 8 meses.



## INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Locatelli <sup>(24)</sup> realizó un estudio controlado, multicéntrico, aleatorizado con seguimiento de 12 semanas observando un incremento en la hemoglobina sin reducción de la dosis de EPO tras el cambio de membrana de celulosa a polimetilmetacrilato, no siendo significativo probablemente por el breve periodo de seguimiento. El porcentaje de pacientes que requirieron hierro disminuyó de 77% a 54% ( $p=0,051$ ) y la dosis requerida no se modificó significativamente (62 mg/sem).

En el estudio MINOXIS, prospectivo controlado, aleatorizado que compara el uso de dializadores de alto vs bajo flujo, con un seguimiento de 52 semanas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la hemoglobina, dosis de Darbeopetina ni dosis de hierro. <sup>(25)</sup>

Al igual que Ifudu <sup>(22)</sup>, Locatelli <sup>(24)</sup> y Villaverde <sup>(23)</sup>, observamos que tres meses después del cambio a dializadores de alto flujo hubo una disminución estadísticamente significativa en la dosis de EPO del 35% (5 763,6 UI a 3 772 UI por semana) con incremento no significativo en los niveles de hemoglobina de 11,1 g/dl a 11,95 g/dl. A los 6 meses, se requirió incrementar la dosis de EPO para mantener la hemoglobina en 11,02 g/dl, lo cual atribuimos a una disminución excesiva en la dosificación de EPO en los tres primeros meses. A los 12 meses constatamos disminución del 30% en la dosis de EPO manteniendo el nivel de hemoglobina estable (11,69 g/dl,  $p=ns$ ).

Los resultados obtenidos en nuestros pacientes concuerdan con lo publicado en estudios previos. El dializador de alto flujo aumenta el rango de eliminación de toxinas urémicas respecto al de bajo flujo y requiere líquido de diálisis ultrapuro, lo que pueden ser factores que influyen de forma positiva en el manejo de la anemia.

El Kt/V como parámetro de adecuación en hemodiálisis, no fue significativamente diferente en los primeros seis meses, sin embargo, a los 9 y 12 meses disminuye significativamente por la reducción de tiempo de diálisis secundaria a las restricciones locales por la pandemia de la Covid 19. El Kt/V siempre estuvo por encima de las recomendaciones internacionales.

El no haber observado cambio en el Kt/V y sí reducción en las dosis de ESA podría sugerir un impacto en relación con factores inflamatorios y no de adecuación.

La inflamación es una causa de resistencia a la EPO, al respecto, Barany et al. <sup>(11)</sup>, demostraron que pacientes con PCR < 20 mg/l requieren una dosis de EPO 80% menor que pacientes con PCR >20 mg/dl. Nosotros, no encontramos diferencia significativa en la PCR ni en ferritina, salvo a los 12 meses de seguimiento donde la ferritina fue significativamente mayor. Ante la posibilidad de interferencia de la pandemia de la Covid 19 en este resultado, realizamos un subanálisis en el grupo de pacientes cuyo periodo de seguimiento concluyó antes del inicio de la pandemia (17 pacientes) en el cual la se observó disminución significativa de la ferritina.

Al igual que Locatelli <sup>(24)</sup> y Villaverde <sup>(23)</sup>, encontramos una reducción significativa en el requerimiento de hierro mensual a los 6 y 12 meses, manteniéndose sin variación significativa el porcentaje de saturación de transferrina. Esto podría explicarse por la relación inversa del estado inflamatorio y del adecuado funcionamiento del metabolismo del hierro.

El grupo de estudio de diálisis italiano encontró una disminución estadísticamente significativa de  $\beta_2$ -microglobulina tras el cambio de membrana a alto flujo de  $39,9 \pm 13,7$  mg/l a  $28,8 \pm 14,2$  mg/l a los 24 meses. En nuestro estudio la  $\beta_2$ -microglobulina disminuye de forma significativa y muy importante a los 3 meses (31%) y continúa descendiendo progresivamente, llegando a disminuir en 42,5% a los 12 meses. <sup>(14)</sup>

La  $\beta_2$ -microglobulina es reconocida por su impacto en complicaciones crónicas y en la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis <sup>(12)</sup>, por ello, este resultado respalda el efecto positivo del cambio a dializadores de alto flujo, al igual que el resultado encontrado en el manejo de la anemia.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron el bajo número de pacientes, la metodología observacional retrospectiva, no se determinaron otros parámetros inflamatorios y el seguimiento de la mayor parte de pacientes estuvo afectado por el inicio de la pandemia de la Covid-19.

En conclusión, en nuestra población de estudio tras el cambio a dializador de alto flujo la dosis de EPO disminuyó 30% a los 12 meses manteniendo los niveles de hemoglobina estables y el requerimiento de hierro y la  $\beta_2$ -microglobulina sérica, disminuyeron significativamente. Ambos resultados impactan de forma positiva en el tratamiento de pacientes en hemodiálisis.

## INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

### Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

La investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores trabajan para Fresenius Medical Care del Perú

### Contribución de autoría:

**AAR:** Concepción y diseño del estudio, interpretación de datos, redacción del trabajo, revisión crítica y aprobación de la versión final; **JHY:** Concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, revisión crítica; **MTLQ:** Concepción y diseño del estudio, adquisición de datos, interpretación de datos, redacción del trabajo, revisión crítica.

### Correspondencia:

Ana Aguilar Rodriguez  
Dirección Postal: Av. Javier Prado Oeste 2442 interior 901. Urb. Oarrantia. Magdalena del Mar. Lima 15076. Lima-Peru.  
Teléfono: 984393379-978243513  
Correo electrónico: ana.aguilar.r@fmc-ag.com

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One*. 2014; 9(1):e84943. doi: 10.1371/journal.pone.0084943
2. McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. Prevalence and Association of anemia of CKD: Kidney Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(4): S46-55. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.019
3. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:121-32. doi: 10.1093/ndt/gfg458
4. Kuo K-L, Hung S-C, Tseng W-C, et al. Association of Anemia and Iron Parameters With Mortality Among Patients Undergoing Prevalent Hemodialysis in Taiwan: The AIM-HD Study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(15):e009206. doi: 10.1161/JAHA.118.009206
5. Finkelstein FO, Story K, Firanek C, et al. Health-Related Quality of Life and Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(1):33-8. doi: 10.2215/CJN.00630208
6. Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. *Kidney Int*. 2009; 75(1):15-24. doi:10.1038/ki.2008.414
7. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(10):1631-1634. doi: 10.1681/ASN.2011111078
8. Eschbach JW. Erythropoietin 1991-an overview. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18(4 suppl 1):3-9.
9. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3):725. doi:10.3390/ijms21030725
10. de Francisco ALM, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *NDT Plus*. 2009; 2(Suppl 1):i18-i26. doi: 10.1093/ndtplus/sfn176
11. Bárány P, Divino Filho JC, Bergström J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29(4):565-8.
12. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002; 347(25):2010-2019. Doi: 10.1056/NEJMoa021583
13. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(3): 645-654. doi: 10.1681/ASN.2008060590.
14. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G. et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Intern*. 1996; 50(4): 1293-1302. doi: 10.1038/ki.1996.441
15. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum Beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:546-55 doi: 10.1681/ASN.2005020132
16. Roumelioti M-E, Trietley G, Nolin TD, et al. Beta-2 microglobulin clearance in high-flux dialysis and convective dialysis modalities: a meta-analysis of published studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33:1025-1039. doi: 10.1093/ndt/gfx311
17. Wu HC, Lee LC, Wang WJ. Associations among Serum Beta 2 Microglobulin, Malnutrition, Inflammation, and Advanced Cardiovascular Event in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Lab Anal*. 2017; 31(3):e22056. doi: 10.1002/jcla.22056
18. Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O, et al. High-flux or low-flux dialysis: a position statement following publication of the Membrane Permeability Outcome

**INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH**

- study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:1230-1232 doi: 10.1093/ndt/gfp626
19. Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European Renal Best Practice position statement, *Nephrol Dial Transplant*. 2013 June; 28(6):1346–1359. Doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft033>
20. Kerrand P, Toussaint N. Dialysis membranes. *Kidney Health Australia. CARI Guidelines for Dialysis Adequacy*. April 2013. Disponible en: <https://www.cariguidelines.org/guidelines/dialysis/dialysis-adequacy/dialysis-membrane/>
21. Ashby D, Borman N, Burton J, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline Haemodialysis. July 2019. Disponible en: <https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/FINAL-HD-Guideline.pdf>
22. 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*. 1996; 334:420-5. doi: 10.1056/NEJM199602153340702
23. Villaverde M, Pérez-García R, Verde E, et al. La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología*. 1999; 19(2):161-167
24. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15:1399-1409. Doi: 10.1093/ndt/15.9.1399
25. Scheneider A, Drechsler C, Krane V, et al. The Effect of High-Flux Hemodialysis on Hemoglobin Concentrations in Patients with CKD: Results of the MINOXIS study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(1):52-59. doi: 10.2215/CJN.02710311

**Recibido:** 18/05/2022

**Aceptado:** 08/06/2023