

# Dializadores y Membranas de Hemodiálisis

ALEJANDRO MARTÍN MALO<sup>1</sup>, ALM DE FRANCISCO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, Córdoba (España)

<sup>2</sup> Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Santander (España)

## DIALIZADORES

El dializador, es la parte fundamental del sistema de depuración extracorpórea con hemodiálisis, siendo el compartimento donde se produce la eliminación de las toxinas urémicas retenidas y generadas por la insuficiencia renal crónica. Además, la diálisis juega un papel crucial en la restauración de la homeostasis del medio interno corrigiendo la acidosis y las alteraciones hidro-electrolíticas [1]. El dializador, se compone de una carcasa de recubrimiento, que contiene una membrana semipermeable que separa dos compartimentos bien diferenciados, por donde circulan la sangre y el líquido de diálisis respectivamente. Los dializadores, se pueden clasificar de acuerdo a su diseño geométrico, según la composición de la membrana o de acuerdo a su capacidad de eliminar solutos de la sangre [2]. En lo que respecta al diseño geométrico, se pueden dividir en dos tipos placa y fibra hueca o capilar. La placa prácticamente ya no se utiliza y casi todos los dializadores son del tipo capilar. En el modelo capilar, la sangre circula por el interior de las fibras, que están colocadas como un haz a lo largo del filtro, que permanece fijado a los extremos de la carcasa mediante unos anclajes. El líquido de diálisis circula en sentido opuesto, por la parte exterior de las fibras. La mayoría de los dializadores están diseñados para reducir al máximo las zonas de espacio muerto o de bajo flujo y evitar en lo posible la coagulación de la sangre o el acumulo de aire que puede condicionar un descenso de la eficacia depuradora. Las principales ventajas que presenta el dializador capilar sobre las placas, es el menor volumen sanguíneo de cebado. Además no se modifica su capacidad de almacenamiento de sangre, al incrementar la presión tras-membrana durante la diálisis, ya que su distensibilidad es mínima. Las principales desventajas del dializador capilar son que tiene un mayor volumen de sangre residual al finalizar la sesión de diálisis y la necesidad de anclajes para fijar el haz de fibras a la carcasa. Actualmente se están introduciendo algunas modificaciones estructurales, tanto en la entrada de sangre como del líquido de diálisis, para incrementar su eficiencia depuradora [3].

## Tipos de Membrana

La parte fundamental del dializador es la membrana de diálisis. La composición química y la capacidad de depuración, son las dos características que se utilizan actualmente para su clasificación [2]. Las membranas son generalmente polímeros (repetición de monómeros idénticos). En lo que se refiere al tipo de membrana se pueden dividir, teniendo en cuenta su composición, en celulósicas, celulósicas modificadas y sintéticas, aunque la tendencia actual es a definir las en relación a sus características y propiedades. En este sentido, se han agrupado de acuerdo a su grado de biocompatibilidad, permeabilidad, eficacia depuradora, distribución simétrica o asimétrica (según la distribución y el tamaño de los poros), polaridad, y sus propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas [4]. La clasificación más utilizada en la clínica es según su composición y grado de permeabilidad (Tabla 1).

### Membranas celulósicas

Están compuestas de cadenas de polisacáridos con grupos hidroxilo libres, que contribuyen a su capacidad hidrofílica y

bioincompatibilidad. El prototipo es el cuprofán. La sustitución de los grupos hidroxilo mejora su biocompatibilidad. En las membranas de hemofán se sustituye el 1% de los grupos hidroxilo por radicales aminoterciarios (tiene mayores requerimientos de heparina). En el acetato de celulosa se sustituye el 75-80% de los grupos hidroxilo por radicales de acetato. El triacetato de celulosa tiene casi completamente sustituidos todos los grupos hidroxilo y es la única de este grupo que puede tener alta permeabilidad. Recientemente, se han introducido modificaciones en la composición del triacetato de celulosa, el triacetato de celulosa asimétrico, estos dializadores de nueva generación, presentan una mayor permeabilidad con una elevada eficacia depuradora, lo que permite su adecuada utilización en la hemodiafiltración en línea [5].

## Membranas sintéticas

Este tipo de membranas posee una matriz esponjosa central, que les confiere resistencia, recubierta por dos películas porosas. Las propiedades del transporte difusivo vienen determinadas por esta matriz esponjosa, mientras que las del transporte convectivo se corresponden con las películas que la recubren, que pueden ser hidrofílicas o hidrofóbicas. Dentro del grupo de las hidrofóbicas hay algunas (polisulfona, polimetilmetacrilato) que pueden ser de alta y baja permeabilidad. Las membranas sintéticas hidrofílicas, policarbonato y etilen-vinil-alcohol (EVAL), tienen baja trombogenicidad por lo que teóricamente requieren menos heparina.

## Espesor de la membrana

Es un aspecto fundamental en el transporte difusivo. La difusión es el mecanismo fundamental de transporte de masas en la hemodiálisis (HD), y varias variables afectan este proceso, incluido el gradiente de concentración, coeficiente de difusión de solutos (dependiendo de su peso molecular y radio), temperatura de las fases fluidas, área superficial de la membrana y distancia para la difusión (espesor de la membrana.) En la hemodiálisis, aunque la resistencia al transporte de pequeñas moléculas puede ser significativo en el compartimento de sangre y dializado debido a las capas de fluido, la principal barrera para el transporte de solutos se encuentra en la membrana. Además de la densidad, el tamaño y la distribución de los poros, el grosor de la membrana es uno de los parámetros más importantes. Una ventaja particular para las membranas celulósicas es su estructura de pared delgada, con espesor de membrana que varía generalmente de 5 a 15  $\mu\text{m}$ . Las versiones originales de las membranas sintéticas no eran muy adecuadas para la transferencia de masa difusiva, ya que el grosor de su pared variaba de 70 a 100  $\mu\text{m}$ . Posteriormente, el espesor de las membranas sintéticas modernas se redujo a 30  $\mu\text{m}$  o menos. Sin embargo, el aspecto más importante fue la reducción del espesor de la capa interna a 1-2  $\mu\text{m}$ . Esto facilitó la reducción de la resistencia de la membrana para el transporte y permitió la utilización de modalidades de difusión/ convección combinadas como la diálisis de alto flujo y la hemodiafiltración [6] [7].

## Definiciones y propiedades de las membranas

Las membranas tienen una serie de características estructurales que les confieren unas propiedades concretas en lo que respecta a su eficacia depuradora.

### Hidrofilia

Que absorbe agua. Pueden interactuar con las células y proteínas activando el complemento. En general, cuanto más hidrofílica es una membrana mayor transporte difusivo y menor biocompatibilidad.

### Hidrofobia

No interactúan con el agua. Adsorben proteínas, son más porosas, tienen un elevado coeficiente de UF y son más biocompatibles.

## **Polaridad**

Son polares las que tienen carga eléctrica de superficie. La polaridad es en parte responsable del fenómeno difusivo. La carga eléctrica o potencial de superficie de todas las membranas es negativa, con variaciones: AN 69 con potencial de superficie de -100mV o Polisulfona de 20 mV. Las membranas con fuerte carga eléctrica negativa en su superficie (PAN, y específicamente el AN69) aumentan la generación de bradikina, pudiendo inducir severas reacciones anafilactoides en pacientes que toman IECA. La modificación de la membrana ha permitido disponer de dializadores similares (AN68ST) que reducen marcadamente la generación de bradikina.

## **Membrana simétrica y homogénea**

De espesor homogéneo, presentan una densidad y tamaño de poro uniforme, siendo la permeabilidad inversamente proporcional al espesor. Son membranas simétricas: todas las celulósicas y las membranas EVAL y AN69.

## **Membrana asimétrica**

Presentan diferentes distribuciones de densidad y tamaño de poro entre las dos películas de recubrimiento y la matriz esponjosa. Son membranas asimétricas la poliamida, polifenileno, PMMA, polisulfona, polietersulfona y el policarbonato.

La composición y las propiedades anteriormente mencionadas hacen que las membranas se pueden clasificar de acuerdo a su biocompatibilidad, permeabilidad y capacidad de adsorción.

## **Biocompatibilidad**

El proceso de polimerización y la composición química junto con la mezcla de polímeros puede contribuir a un potencial Z específico de la membrana.

Desde un punto de vista práctico, el potencial Z es el potencial eléctrico en la interfase sangre/membrana debido a la presencia de cargas electronegativas ubicado en la capa interna (skin layer) de la membrana. La magnitud del potencial Z indica el grado de repulsión electrostática (o atracción de cargas opuestas) entre la membrana y las partículas cargadas en una dispersión. Esta característica potencialmente influye en las interacciones con diferentes patrones moleculares de la sangre que fluye a través del capilar y puede facilitar o interferir con la capacidad de adsorción de sustancias específicas. De esta forma, la electronegatividad superficial puede influir en la biocompatibilidad de la membrana.

El contacto de la sangre con los componentes del circuito extracorpóreo de diálisis produce una respuesta inflamatoria organizada. Un producto es más biocompatible cuanto menor es la magnitud de estas reacciones adversas.

Las alteraciones agudas inducidas por la interacción de la sangre con la membrana de diálisis se describen en la [Tabla 2](#). Los dos principales mecanismos que modulan la biocompatibilidad son la transformación de las proteínas plasmáticas y la activación de las células sanguíneas.

## **Activación del complemento**

La activación de la vía alterna se atribuye a la estructura polisacárida de la membrana y en concreto a los grupos hidroxilo. Como

resultado de esta activación, se induce la liberación de anafilatoxinas (C3a, C5a) y de otros productos biológicamente activos (C3b, iC3b, C5b-C9). El pico máximo de C5a ocurre a los 15 minutos de iniciada la HD, con un descenso paulatino de sus niveles hasta los 90 minutos. El C3a y C5a son inmediatamente convertidos a C3adesArg y C5adesArg por la N-carboxipeptidasa sérica, por lo que son raras las reacciones anafilactoides agudas inducidas por la activación del complemento intradiálisis. Sin embargo, la C3adesArg y C5adesArg mantiene su capacidad de activación y modulación de los leucocitos periféricos, liberación de  $\beta$ -2-microglobulina ( $\beta$ 2m) por las células mononucleares de sangre periférica, producción de IL-1 por los monocitos y liberación de las especies reactivas de oxígeno. La activación del complemento alcanza su máxima intensidad con el cuprofán; un nivel intermedio con el policarbonato, EVAL, PMMA y triacetato de celulosa; y mínima elevación con el PAN, AN69, polisulfona y poliamida. La membrana de AN69 tiene gran capacidad de adsorción del complemento.

## Leucopenia-Neutropenia

Al inicio de la diálisis se produce una leucopenia transitoria debida a una leucoagregación pulmonar, que se correlaciona temporalmente con la activación del complemento. El número de neutrófilos disminuye a los 2-5 minutos, alcanza un mínimo a los 15-30 y revierte a los 60 minutos, llegando al final de la diálisis a observarse un rebote, alcanzando aproximadamente un 130% de los que tenía prediálisis. El grado de leucopenia, preferentemente neutropenia, está íntimamente relacionado con el tipo de membrana. Cuando los pacientes se dializan con membranas celulósicas modificadas y polímeros sintéticos la leucopenia es menor que con el cuprofán, siendo mínima con las membranas sintéticas de alta permeabilidad.

## Moléculas de Adhesión

La leucopenia se ha relacionado con alteraciones de los receptores de superficie de los neutrófilos. Cuando se utilizan membranas biocompatibles no se producen cambios en los receptores de superficie granulocitarios, no se activa el complemento y no se produce la neutropenia.

## Activación Celular. Liberación de citokinas

Durante el procedimiento de la diálisis se ha observado una importante activación de leucocitos, monocitos, natural killer y linfocitos T. La activación de monocitos induce liberación de citokinas (IL-1, IL-2, IL-6 y TNF), que son agentes con una potente actividad proinflamatoria, catabólica e inmunoreguladora. Se ha observado en pacientes dializados niveles aumentados de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ .

## Sistema de la coagulación

La activación de la vía intrínseca de la coagulación, representada fundamentalmente por el factor XII (Hageman), kininógeno de alto PM (HWMK), prekalicreína, kaliceína y factor XI, se produce durante la interacción de la sangre con la membrana de diálisis. La kaliceína actúa sobre el HWMK e induce la generación de la bradikinina, un péptido vasoactivo. Además, se ha descrito una mayor activación plaquetaria durante la HD, que es de menor intensidad con membranas biocompatibles de alta permeabilidad.

## Fibrinólisis

Las membranas celulósicas incrementan más la actividad fibrinolítica que las sintéticas, por la liberación del activador tisular del plasminógeno. En el momento presente la definición de la biocompatibilidad de los dializadores viene determinada por un gran número de factores, incluyendo además de la composición de la membrana de diálisis, el modo de esterilización y las condiciones de su

utilización. Actualmente, se está prestando mayor atención al grado de permeabilidad que al de biocompatibilidad, aunque son factores difíciles de analizar por separado, ya que generalmente las membranas sintéticas de alta permeabilidad son simultáneamente las más biocompatibles.

## Reacciones a la membrana de AN69

Se ha demostrado que las membranas PAN (AN69) sulfonadas están asociadas con concentraciones más bajas de anafilatoxinas C3a y C5a en la circulación durante la hemodiálisis en comparación con membranas celulósicas tradicionales, como cuprophan. Sin embargo, la biocompatibilidad de las membranas AN69 parece ser exclusivamente dependiente de su capacidad para adsorber los productos de complemento activado generados después de su activación en la superficie y no necesariamente porque la membrana sea inerte

Las versiones no modificadas de membranas AN69 demostraron una mayor capacidad para activar el factor Hageman y generar Kalicreína y bradicinina en comparación con membranas de cuprophan. Estas propiedades pueden estar relacionadas con la carga negativa en la membrana AN69 no modificada. Debido a la capacidad bien conocida de los inhibidores de la ECA para inhibir la enzima quinasa II, se ha formulado la hipótesis de que las reacciones anafiláticas observadas con AN69 no modificado durante la diálisis en pacientes que toman inhibidores de la ECA depende de la reducción en la inactivación de las bradiquininas generadas en la interfaz sangre/membrana [8]

Sin embargo, en las membranas AN69 utilizadas actualmente tales reacciones se han eliminado esencialmente por modificación de la superficie con una menor electronegatividad.

## Reacciones a la membrana de Polisulfona

Desde hace tiempo se describen reacciones agudas con membranas pertenecientes a la familia de las poliarilsulfonas (polisulfona / polietersulfona, PSu / PESu). Las manifestaciones, por lo general ocurren dentro de los primeros 30 minutos de diálisis, e incluyen disnea (69%), hipotensión (66%), hipoxia (44%), broncoespasmo (25%), dolor torácico (22%), prurito y / o urticaria (22%) y síntomas abdominales (22%). Solo pudieron tratarse de una manera segura con dializadores de celulosa sustituida, poliacrilonitrilo o polimetil metacrilato. En todos los casos la re-exposición repitió el cuadro incluso con mayor severidad [9]. La polisulfona, en comparación con el triacetato de celulosa, produce una mayor activación del receptor de membrana de las plaquetas GPIIb/IIIa. Esta glicoproteína es el receptor para el fibrinógeno que media en la agregación y la adhesión plaquetaria y podría ser un marcador de biocompatibilidad. Además, se ha demostrado que ambas membranas permiten la adsorción de diferentes proteínas plasmáticas. Por otra parte, el triacetato de celulosa, membrana que en estos pacientes está ausente de reacción es capaz de adsorber una gran cantidad de albúmina y apolipoproteínas, lo que incrementaría su biocompatibilidad y reduciría la agregación plaquetaria. Por otra parte la PVP que lleva la mayoría de las membranas de polisulfona (y no la de triacetato de celulosa) podría desempeñar un papel. La PVP es un conocido alérgeno que se utiliza para hidrolizar la membrana e inhibir su interacción con las proteínas plasmáticas y las plaquetas. Su liberación al torrente circulatorio durante la HD puede dar lugar a una reacción anafiláctica grave. Los dializadores PSu / PESu que provocaron reacciones agudas no diferían en permeabilidad hidráulica, método de esterilización y material de la carcasa. Lo que apunta al material de la membrana como el único factor común reconocible [10] [11].

## Permeabilidad

La permeabilidad al agua y solutos es una de las principales características que permiten la clasificación de las membranas.

## Permeabilidad al agua

La permeabilidad viene determinada por el coeficiente de ultrafiltración (KUF), considerándose de baja permeabilidad (bajo-flujo) cuando el KUF es  $< 10$ - $12$  ml/hora/mmHg y de alta (alto flujo) cuando es superior a  $20$  ml/hora/mmHg ([Tabla 1](#)), existiendo membranas de permeabilidad intermedia. Algunos estudios dividen las membranas de acuerdo a su capacidad de eliminación de solutos de mediano peso molecular como la  $\beta_2$ m. Es frecuente encontrar en el mercado membranas con la misma composición y diferente grado de permeabilidad. En el momento presente, se están desarrollando dializadores con una elevada permeabilidad denominados superflux, para intentar la eliminación de moléculas de alto peso molecular [\[6\]](#). El principal inconveniente de esta alta permeabilidad es la posibilidad de eliminar solutos no deseados como la albúmina. En la actualidad, tienen aplicaciones clínicas concretas como es la eliminación de cadenas ligeras.

## Permeabilidad a los solutos

Otra forma de clasificar los dializadores es según su eficacia depuradora (KoA), considerándose de baja eficacia ( $<400$ ), moderada eficacia ( $400$ - $700$ ) y alta eficacia depuradora ( $>700$ ). El KoA está modulado por la porosidad y el espesor de la membrana y es dependiente del tamaño del soluto, del flujo de sangre y del líquido de diálisis. Las pequeñas moléculas (hasta  $500$  daltons) se depuran con facilidad por mecanismo difusivo, y en general, con cualquier tipo de membrana. La eficacia convectiva de las membranas sintéticas es muy superior a la de las celulósicas, motivo por el que logran una mejor depuración de las medianas moléculas (PM  $500$ - $5.000$  daltons) y de  $\beta_2$ m ( $11.900$  daltons). Para incrementar la eficacia depuradora de la diálisis se puede incrementar el flujo de sangre y líquido de diálisis, aumentar la superficie de la membrana, incrementar la duración y/o la frecuencia de la sesión. Para conseguir una mayor eficacia se ha reducido el espesor de las fibras

Los sistemas de clasificación más nuevos incorporan varios parámetros de eliminación Ward et al [\[12\]](#) definieron membranas de alto flujo y "pérdida de proteínas" basadas en una combinación de la permeabilidad al agua, parámetros de eliminación de  $\beta_2$ -microglobulina (coeficiente de tamizado / aclaramiento) y los parámetros de la albúmina (coeficiente de tamizado / cantidad eliminada). Las membranas de alto flujo se definieron por una permeabilidad al agua de  $20$ - $40$  ml/h/mm Hg/m<sup>2</sup>, coeficiente de cribado de  $\beta_2$ -microglobulina de  $0.7$ - $0.8$  y pérdida de albúmina (basado en un tratamiento HD de  $4$  h) de  $<0,5$  g, mientras que los que los mismos parámetros que definen una membrana con filtración de proteínas fueron  $> 40$  mL/h/mm Hg/m<sup>2</sup>,  $0.9$ - $1.0$  y  $2$ - $6$  g, respectivamente.

Ocasionalmente, algunas membranas se han denominado "superflux" pero esta clase también incluyen el concepto de coeficiente de cribado de  $\beta_2$ -microglobulina  $> 0.6$ . En algunos otros casos, las membranas con muy alta permeabilidad al agua han sido definidas en base a sus características de tamizado. Por ejemplo, membranas de alto cut-off han sido definidas no solo por su alta permeabilidad hidráulica sino también por pérdida de albúmina.

## Dislipemia

Trabajos recientes sugieren una mejoría del perfil de lipoproteínas empleando membranas de alta permeabilidad. En un estudio prospectivo randomizado cruzado, se ha demostrado el efecto tanto de la permeabilidad como de la composición de la membrana sobre la dislipemia, observándose también una reducción de la LDL oxidada, un indicador de estrés oxidativo.

## Amiloidosis asociada a la diálisis

Se ha observado una menor prevalencia de síndrome del túnel carpiano y mejoría de dolores articulares en pacientes dializados con

membranas de alta permeabilidad. Se considera que las membranas celulósicas de baja permeabilidad, además de presentar una depuración casi nula de  $\beta_2m$ , incrementan su síntesis y liberación, favoreciendo la polimerización de la  $\beta_2m$  en fibrilla amiloide.

## Anemia

No se ha demostrado de forma contundente que usando diferentes tipos de membranas mejore la función de los hematíes, ni que los requerimientos de EPO sean menores.

## Mayor conservación de la función renal residual

Se ha postulado que el empleo de membranas biocompatibles de alta permeabilidad puede retrasar la pérdida de función renal residual en enfermedades glomerulares no diabéticas. Sin embargo, el nivel de evidencia es muy bajo.

## Respuesta inflamatoria crónica

Hay un nexo entre la permeabilidad/ biocompatibilidad de la membrana y la respuesta de fase aguda, con incremento de producción de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF) y apoptosis celular [8]. Este proceso inflamatorio es un conocido mediador de daño tisular y vascular, y en parte podría explicar la aceleración del proceso arteriosclerótico descrito en el enfermo en diálisis. Aunque esta respuesta inflamatoria es menor empleando membranas de alta permeabilidad, no está demostrado que prevengan la rápida progresión del daño vascular en estos enfermos.

## Morbilidad y mortalidad

En lo referente a la mortalidad, hay múltiples estudios que sugieren una mayor tasa de supervivencia cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad [13] [14] [15] [16] [17]. Un estudio controlado y randomizado realizado en USA, el estudio HEMO [18], no observó ninguna superioridad del alto versus el bajo flujo. Sin embargo, este trabajo ha sido muy criticado por haberse incluido pacientes prevalentes, previamente dializados en más de un 60% con alto flujo, por la reutilización de los dializadores (hasta 20 veces), limitación en la duración de la sesión de diálisis y por la potencial selección de los pacientes en lo que respecta a la edad y el índice de masa corporal. En los análisis secundarios de este estudio, se ha objetivado un potencial beneficio del alto flujo, en relación con los eventos cardiovasculares y una mayor supervivencia para los pacientes que llevan más de 3,7 años en diálisis. Curiosamente, los pacientes dializados con membranas de alto flujo, presentaban una menor tasa de mortalidad cardiovascular, de desarrollo de accidentes cerebro-vasculares y de hospitalización [19]. Un sub-análisis reciente del estudio HEMO [20] describe que la  $\beta_2m$  es un marcador indirecto de mortalidad global y de mortalidad secundaria a infecciones, lo que representa una auténtica paradoja ya que esta sustancia, con un peso molecular de aproximadamente 11.900 daltons, no se puede eliminar con una membrana de baja permeabilidad. Un estudio europeo, el MPO study (membrane permeability outcome study), realizado en pacientes incidentes, sin reutilización de los dializadores, con un amplio número de sujetos evaluados durante un largo período de tiempo, ha demostrado que el uso de membranas con alta permeabilidad puede reducir la mortalidad en los pacientes con una albúmina inferior a 4 g/dl y en los diabéticos independientemente de los niveles séricos de albúmina [21]. Sin embargo, no se han observado efectos beneficiosos en los pacientes incidentes con una albúmina superior a 4 g/dl, lo que parece indicar que en una población de bajo riesgo el efecto de la membrana no parece muy relevante. Los resultados de ambos estudios, el HEMO y el MPO, sugieren que las membranas de alta permeabilidad tienen un efecto beneficioso sobre la supervivencia de algunos subgrupos de pacientes, probablemente relacionada con una mayor depuración de solutos de alto peso molecular [22] [23].

Existe un tercer estudio, que merece también ser mencionado, se trata de un análisis prospectivo randomizado bi-factorial 2x2, comparando membranas de alta versus baja permeabilidad y líquido de diálisis ultra-puro versus convencional. En un análisis inicial no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad. Sin embargo, un análisis post- hoc, sugiere que existe una mejoría en la mortalidad de los pacientes que se dializaban con membranas de alta permeabilidad cuando el acceso vascular era una fístula arterio-venosa (FAVI) y en los diabéticos. Otro hallazgo interesante, es que la HD con líquido ultra-puro se asoció con una mejor supervivencia en pacientes con un tiempo de estancia en diálisis > 3 años. En el subgrupo de pacientes con FAVI, la supervivencia global más alta se observó en pacientes tratados con la combinación de dializador de alto flujo y dializado ultra-puro. Este resultado sugiere un efecto sinérgico de estas dos intervenciones. Estos hallazgos del análisis post-hoc deben ser interpretados con cautela y requieren investigación adicional para su confirmación, ya que este estudio tiene algunas limitaciones importantes [24].

Recientemente, se han publicado nuevas guías de las KDOQI sobre membranas. En sus conclusiones finales, se recomienda el uso de membranas de alta permeabilidad y biocompatibilidad y que en caso, de restricciones económicas, indican su uso en pacientes con diabetes, hipoalbuminemia y un largo período de estancia en diálisis. [25]. En un análisis reciente de la Cochrane se ha descrito que la utilización de membranas de alta permeabilidad pueden reducir la mortalidad cardiovascular en un 15%, aunque recomendando la realización de un estudio randomizado para conformar este hallazgo [17].

Recientemente, se han publicado resultados con un dializador con un Cut Off intermedio (MCO) que tiene mayor eficacia dialítica, permite eliminar cadenas lambda y kappa con mayor eficacia incluso que en la hemodiafiltración en línea, pero con una leve pérdida de albúmina, por tanto, su uso a largo plazo en pacientes en hemodiálisis, no puede ser universalmente recomendado hasta que no se confirme su seguridad en estudios controlados [26]

Actualmente, hay una tendencia a nivel mundial a utilizar membranas de alta permeabilidad. Su eficacia depuradora puede ser incrementada cuando se utilizan en modalidades de diálisis con alto transporte convectivo como es la hemodiafiltración on-line post-dilución [27] [28].

## **Adsorción**

Una propiedad poco estudiada, pero muy interesante, es la capacidad de adsorción intrínseca de cada membrana, que permite la eliminación adicional de algunas toxinas urémicas. Generalmente, las membranas sintéticas son las que tienen una mayor capacidad de adsorción, destacando entre estas el polimetilmetacrilato, la polisulfona, la helixona, la poliamida y el poliácilonitrilo. Sin embargo, el grado de adsorción de los dializadores tiene poca repercusión clínica, debido a la reducida superficie de la membrana y su alta capacidad de saturación, en los primeros minutos de la diálisis. Se ha descrito una alta tasa de adsorción para algunos péptidos, endotoxinas, citocinas y  $\beta$ 2microglobulina [2].

## **Otros factores relacionados con las propiedades de las membranas Esterilización**

Otro aspecto a tener en cuenta, es el modo de esterilización de los dializadores, que puede ser de tres tipos, óxido de etileno (ETO), radiación gamma y vapor. Hasta hace muy poco tiempo, la esterilización por ETO era la más utilizada ya que es la más económica y la más sencilla de realizar, prácticamente aplicable a todo tipo de membranas, con mínima alteración de la estructura del material utilizado. Su principal inconveniente es que exige un cebado más cuidadoso, antes de su utilización y la posibilidad de presentar reacciones anafilactoides severas que, aunque poco frecuentes, ocasionalmente pueden ser letales, lo que está restringiendo su uso. La



radiación gamma es muy poco utilizada, por la potencial capacidad de alterar la estructura de la membrana y su alto coste. La esterilización por vapor, se está extendiendo cada vez más para evitar las posibles complicaciones del ETO, por ser un proceso relativamente sencillo y tener un coste económico menor que el de la radiación gamma. Su único inconveniente es que, debido a las altas temperaturas requeridas para realizar la esterilización, no se puede utilizar en todos los tipos de membranas, ya que en algunos casos puede modificar su permeabilidad [1] [2].

### **Temperatura del líquido de diálisis**

Se ha descrito una menor activación del complemento al descender la temperatura del líquido de diálisis.

### **Reuso**

Cuando se reutilizan los dializadores se observa menor activación del complemento y neutropenia. Este fenómeno se atribuye a la capa proteica que se deposita sobre la superficie del dializador haciéndolo más biocompatible.

### **Contaminación del líquido de diálisis**

Uno de los más conocidos estimulantes de la IL-1 son las endotoxinas, que pueden estar presentes en el líquido de diálisis contaminado [2]. Esta puede ser una consecuencia negativa del uso de las membranas de alta permeabilidad, que favorecen la posibilidad de retrofiltración, por lo que es recomendable utilizar siempre líquido de diálisis ultrapuro.

## **Nuevos dializadores**

En el momento presente, se están realizando estudios con dializadores recubiertos con vitamina E, para valorar si su potencial efecto antioxidante, puede jugar un papel en la reducción de la aterosclerosis y las complicaciones cardiovasculares. Los resultados obtenidos son aún muy preliminares, pero muy atractivos. Se han documentado efectos favorables, como una reducción en el estrés oxidativo, en la liberación de IL-6 por los monocitos, una mejoría de la disfunción endotelial y de la reología de los hematíes circulantes, un descenso en los requerimientos de eritropoyetina y lo que es más importante una reducción del engrosamiento de la íntima-media de las carótidas y del índice de calcificación aórtico. Persiste aún la controversia sobre los potenciales efectos beneficiosos de estos dializadores [29]. Recientemente, se ha diseñado un nuevo dializador, que ha sido modificado para optimizar la eliminación de toxinas urémicas, con un amplio espectro de tamaño molecular [25] [30] [31]. Este nuevo dializador, integra una avanzada tecnología de hemodiafiltración on-line intermedia, dentro de un simple dializador capilar, con un asequible coste económico. Cambios estructurales en las cabeceras del dializador permiten la infusión de gran cantidad de líquido de reposición después de una primera fase de postdilución y antes de una segunda fase de pre-dilución. Los resultados in vivo son muy preliminares y se precisan estudios controlados para su definitiva evaluación. Se están realizando estudios con dializadores de segunda generación con alta permeabilidad con escasa pérdida de albúmina [26] [32], cuyos resultados preliminares aunque muy prometedores aún no están plenamente consolidados.

## **Resumen**

Aunque se ha acumulado abundante información científica sobre los efectos inducidos por el contacto de la sangre con el material de diálisis, sus consecuencias a largo plazo aún no están definitivamente establecidas. Con la información disponible, es recomendable utilizar membranas de alta permeabilidad y biocompatibilidad esterilizadas por vapor o radiación gamma, y el uso de agua ultrapura.

Aunque este tema aún permanece controvertido, actualmente la principal razón para no utilizar este tipo de membranas es la económica.

## Tablas

### Tabla 1.



Membranas de Diálisis

### Tabla 2.



Parámetros de biocompatibilidad. Alteraciones agudas inducidas por la interacción de la sangre con la membrana de diálisis

Referencias Bibliográficas

1. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. N Engl J Med 2010; 363 (19):1833-45. [\[Pubmed\]](#)
2. Ward RA. Do clinical outcomes in chronic hemodialysis depend of the choice of a dialyzer?. Semin Dial 2011; 24:65-71. [\[Pubmed\]](#)
3. Ronco C, Brendolan A, Crepaldi C, Rodighiero M, Scabardi M. Blood and dialysate flow distributions in hollow-fiber hemodialyzers analyzed by computerized helical scanning technique. J Am Soc Nephrol. 2002; 13 Suppl 1:S53-S61.
4. Saito A. Definition of high-performance membranes from the clinical point of view. Contrib Nephrol 2011;173:1-10 [\[Pubmed\]](#)
5. Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillen M, Fontserè N, Vera M, Rodas L, Gomez M, Huablocho KP, Esquivel F, Mori PD et al: A new generation of cellulose triacetate suitable for online haemodiafiltration. Nefrologia 2018, 38(2):161-168. [\[Pubmed\]](#)
6. Ronco C: Hemodiafiltration: evolution of a technique towards better dialysis care. Contrib Nephrol 2011; 168: 19-27. [\[Pubmed\]](#)
7. Ronco C: Hemodiafiltration: technical and clinical issues. Blood Purif 2015; 40(suppl 1):2-11. [\[Pubmed\]](#)
8. Desormeaux A, Moreau ME, Lepage Y, Chanard J, Adam A: The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. Biomaterials 2008; 29 (9): 1139-1146. [\[Pubmed\]](#)
9. Boer WH, Liem Y, de Beus E, Abrahams AC. Acute reactions to polysulfone/polyethersulfone dialysers: literature review and management. Neth J Med 2017; 75 (1):4-13 [\[Pubmed\]](#)
10. Sánchez Villanueva RJ, González E, Quirce S, Díaz R, Álvarez L, Menéndez D, et al. Reacciones de hipersensibilidad a membranas sintéticas de hemodiálisis. Nefrología 2014;34(4):520-5.

11. Álvarez-Lara MA, Martín-Malo A. Hipersensibilidad amembranas sintéticas de hemodiálisis, ¿un problema emergente? *Nefrología*. 2014;34(6):698-702.
12. Ward RA: Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2421-2430.
13. Koda Y. Clinical outcomes of the high-performance membrane dialyzer. *Contrib Nephrol*. 2011; 173:58-69. [\[Pubmed\]](#)
14. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, Haage P, Konner K, Kooman J, Pizarelli F, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2): ii5-ii21. [\[Pubmed\]](#)
15. Martin-Malo A, Carracedo J, Ramirez R, Rodriguez-Benot A, Soriano S, Rodriguez M, Aljama P. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 936-942. [\[Pubmed\]](#)
16. Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chene G, Azar R, Cano N, Canaud B, Fouque D, Laville M, Leverve X, Roth H, Aparicio M: Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:565-571. [\[Pubmed\]](#)
17. Krane V, Krieter DH, Olschewski M, Marz W, Mann JF, Ritz E, Wanner C: Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:267-275. [\[Pubmed\]](#)
18. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2002, 347:2010-2019. [\[Pubmed\]](#)
19. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypoldt JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Effects of High-Flux Hemodialysis on Clinical Outcomes: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3251-3263. [\[Pubmed\]](#)
20. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Serum B2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:546-55. [\[Pubmed\]](#)
21. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson SH, Czekalski S, Ronco C, Vanholder R. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:645-654. [\[Pubmed\]](#)
22. Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O, Pedrini L, Schneditz D, Van Biesen W; European Renal

- Best Practice advisory Board. High-flux or low-flux dialysis: a position statement following publication of the Membrane Permeability Outcome study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:1230-1232. [\[Pubmed\]](#)
23. Cheung AK, Greene T. Effect of Membrane Permeability on Survival. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:462-464 [\[Pubmed\]](#)
24. Asci G, Töz H, Ozkahya M, et al; for the EGE Study Group. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(6):1014-1023.)
25. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015 Nov;66(5):884-930). [\[Pubmed\]](#)
26. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, Schneider A, Wanner C, Rosenkranz AR, Krieter DH Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers.. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 1;32(1):165-172. doi: 10.1093/ndt/gfw310.
27. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl* 2002; 80:115-120. [\[Pubmed\]](#)
28. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, Ledebro I, Vanholder R. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:562-570. [\[Pubmed\]](#)
29. Panagiotou A, Nalesso F, Zanella M, Brendolan A, de Cal M, Cruz D, Basso F, Floris M, Clementi A, Ronco C. Antioxidant dialytic approach with vitamin E-coated membranes. *Contrib Nephrol*. 2011;171:101-106.
30. Eloit S, Dhondt A, Van Landschoot M, Waterloos MA, Vanholder R. Removal of water-soluble and protein-bound solutes with reversed mid-dilution versus post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3278-83 [\[Pubmed\]](#)
31. Perez-Garcia R, Alcazar R: The dialyser in the year 2017: much more than a membrane. *Nefrologia* 2018, 38(1):4-7. [\[Pubmed\]](#)
32. Meert N, Eloit S, Schepers E, Lemke HD, Dhondt A, Glorieux G, Van Landschoot M, Waterloos MA, Vanholder R. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialyzers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:2624-30. [\[Pubmed\]](#)