

¿Está justificado el empleo significativo de «membranas especiales»?

C. Quereda

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El 9 de marzo de 1960, Quinton y Scribner implantaron una fístula arteriovenosa externa a Clyde Shields, de treinta y nueve años, maquinista, primer enfermo urémico que sobrevivió gracias a un programa de diálisis periódica. Vivió once años, falleciendo a la edad de cincuenta años por un infarto de miocardio. Su historia es superponible a la de otros muchos pacientes que siguen actualmente tratamiento dialítico. Aunque es cierto que ha mejorado su supervivencia y calidad de vida, los resultados distan de ser satisfactorios: persiste una patología crónica no resuelta (complicaciones cardiovasculares, osteodistrofia, anemia, tendencia a las infecciones, etc.), la sesión de diálisis se acompaña, en ocasiones, de una morbilidad inaceptable y la rehabilitación no se consigue en muchos casos.

La evolución tecnológica en hemodiálisis ha sido importante. Pero hay algo que no se ha modificado con el tiempo y que permanece como una constante: las membranas de celulosa regenerada continúan siendo utilizadas mayoritariamente, a pesar de que las primeras alternativas a la misma aparecieron hace más de quince años¹. Una intensa actividad investigadora ha proporcionado al clínico una gama amplia de dializadores con membranas sintéticas no celulósicas (poliacrilonitrilo, polimetilmetacrilato, polisulfona, etilen-vinil-alcohol, policarbonato, poliamida, etc.) y otras derivadas de la celulosa (acetato de celulosa, hemofán). En conjunto, se caracterizan por ser más permeables que las de cuprofán, presentando algunas de ellas características muy favorables para el transporte convectivo. Por otra parte, la experiencia con estas membranas es limitada: en los últimos datos publicados por la SEN se señala que en el año 1986 el 93 % de los enfermos españoles seguían utilizando dializadores de celulosa regenerada². Finalmente, todas presentan un precio significativamente superior (aun con notables variaciones) al de los dializadores convencionales, que aumenta si consideramos que su utilización requiere de un equipo más sofisticado (UF controlada, agua ultrapura, etc.).

Durante los últimos años se ha generado una ingente cantidad de información acerca de las membranas de alta permeabilidad, sus características y ventajas, debatiéndose, a nivel nefrológico mundial, si es ya hora de abandonar los tradicionales dializadores de cuprofán. Es, pues, pertinente analizar si a la luz de los conocimientos actuales su introducción masiva en las unidades de diálisis puede resolver o mejorar sustancialmente alguno de los problemas antes mencionados sin producir riesgos adicionales. Esto es lo que pretendemos con esta discusión, que resumimos en los siguientes puntos:

1. Supervivencia

El primero de los puntos puede sintetizarse en pocas palabras. No hay ninguna evidencia de que el empleo de membranas no celulósicas mejore la supervivencia de los enfermos en hemodiálisis. Para algunas de ellas el escaso número de pacientes y el corto tiempo de tratamiento no hacen posible este análisis. Para otras los datos de que disponemos sobre mortalidad no lo confirman³.

2. Morbilidad urémica: permeabilidad de las membranas de diálisis

En este apartado se considera si de las diferencias en la permeabilidad de estas membranas y, por tanto, de su eficacia depuradora se deducen beneficios clínicos derivados de mejorar la morbilidad inducida por la uremia. La respuesta a esta cuestión es simple: no lo sabemos. En teoría, el enfermo debería beneficiarse de una mayor depuración de pequeñas y medianas moléculas y esto se consigue mejor con los dializadores de alta permeabilidad. Pero también es cierto que el problema de cuál debe ser la «dosis de diálisis» sigue sin aclararse y esto condiciona toda la estrategia terapéutica. El síndrome de diálisis insuficiente es, sin duda, una realidad clínica y algunos autores⁴, utilizando un índice basado en un modelo cinético de la urea, encuentran una mayor morbilidad en los enfermos dializados que no superan un determinado valor ($Kt/V > 1$). Aunque esto no ha sido confirmado por otros⁵, este nivel es fácilmente superable con los dializadores tradicionales, cuyos

Correspondencia: Dr. Carlos Quereda.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

aclaramientos pueden, además, mejorarse aumentando los flujos de sangre y líquido de diálisis⁶. Lo que no se ha demostrado es que el incremento progresivo del índice de diálisis suponga una mejoría clínica y, por tanto, no es claro el sentido de ampliar indefinidamente la permeabilidad de las membranas.

Si esto es así para las moléculas pequeñas, la incertidumbre es mayor para las llamadas moléculas medias. Está bien documentado el efecto nocivo de algunas de ellas⁷, pero desconocemos su verdadero significado, sus relaciones metabólicas y si algunas tienen un sentido fisiológico y, por tanto, deben ser conservadas. Muchas incógnitas para que su mayor o menor depuración pueda constituirse en la base del tratamiento. Por otra parte, el aumento de la permeabilidad no carece de riesgos. No hay que olvidar que la permeabilidad lo es en los dos sentidos de la membrana, lo que permite el fenómeno de filtración retrógrada (backfiltration), por el cual pueden pasar al enfermo fragmentos de endotoxinas, produciendo reacciones anafilactoides inmediatas y un efecto nocivo a largo plazo por vía de la activación de macrófagos⁸. Esto obliga a utilizar agua rigurosamente estéril si se usan membranas de alto flujo y aumenta el riesgo de reacciones severas cuando se contaminan otros puntos del circuito de diálisis. Otro efecto deletéreo descrito es la pérdida proteica⁹, lo que justifica el temor de que otras sustancias útiles al organismo puedan perderse por esta vía, generando problemas aún desconocidos.

3. Morbilidad inducida por la sesión de hemodiálisis. Biocompatibilidad

El interés por las membranas no celulósicas aumentó considerablemente desde que se descubrió que minimizaban la leucopenia de diálisis y otros fenómenos de bioincompatibilidad.

Sin embargo, actualmente sabemos que éstos dependen de otros muchos factores, además de la membrana: sistema de esterilización, estructura del dializador, agua para diálisis, base y concentración osmolar del concentrado y temperatura del mismo¹⁰. Por esto creo que es útil sustituir el concepto «biocompatibilidad de las membranas» por el de «biocompatibilidad de la diálisis», mucho más acorde con la situación real y que nos obliga a considerar al procedimiento como un todo en el que cualquier modificación obliga a una reconsideración global.

Sin duda la membrana juega un papel central en algunos de los procesos más conocidos, por lo que todo avance en este sentido es, sin duda, positivo al reflejar una mayor tolerancia biológica del material utilizado. Como lo es el que se haya conseguido mejorar la bioincompatibilidad de las membranas de celulosa regenerada (disminuyendo la presencia de

grupos OH- libres) con pocos cambios en el espectro de permeabilidad¹¹.

Sin embargo, uno de los problemas que persisten en la interpretación de los fenómenos de biocompatibilidad es el de su significado clínico que, sin duda, desconocemos en gran medida. Algunas de las alteraciones observadas se han puesto en relación con la sintomatología de la sesión de hemodiálisis. Pero posiblemente la mayor parte de la morbilidad dialítica y la de más trascendencia clínica no dependa, en un sentido estricto, de la biocompatibilidad. En un estudio epidemiológico realizado en nuestro servicio durante un año sobre un total de 7.762 sesiones de hemodiálisis, la incidencia de síntomas fue la siguiente: hipotensión sintomática, 16 %; calambres, 9,6 %; mareo, 2,5 %; cefalea, 2 %; angor, 0,5 %; varios, 3 %. Estos resultados son muy similares a los obtenidos por el estudio cooperativo francés¹², y aunque sin duda minusvaloran la importancia de síntomas de componente más subjetivo (astenia, prurito), sugieren que la mayor parte de la sintomatología en diálisis no depende estrictamente de la membrana, explicándose por la influencia de otros factores como los que regulan el flujo a través de los compartimientos corporales (composición del dializado, extracción por convección, etc.), alcalinizante utilizado o estabilidad hemodinámica durante el procedimiento¹³⁻¹⁵.

Varios autores han encontrado una mejor tolerancia a la sesión de diálisis al utilizar membranas más biocompatibles que el cuprofán^{14, 16, 17}, pero no otros¹⁸⁻²⁰. En un estudio realizado en enfermos muy sintomáticos²⁰, nosotros no encontramos diferencias significativas en la incidencia de hipotensión sintomática ni de síntomas en general al utilizar membranas de cuprofán o poliacrilonitrilo. Son escasos los trabajos controlados con técnicas ciegas, indispensables en este tipo de análisis en las que la influencia del efecto placebo es, sin duda, importante. Estas condiciones si las cumple el trabajo de Ivanovitch y cols.¹⁶, que encuentran una menor incidencia de astenia y de prurito en las diálisis realizadas con acetato de celulosa, en comparación con las realizadas con dializadores convencionales de cuprofán. Probablemente estos síntomas dependan de la activación del complemento y su incidencia podría mejorar al utilizar membranas más biocompatibles. Otras alteraciones, como la hipoxia, dependen fundamentalmente de la presencia de acetato con el líquido de diálisis²¹, aunque para algunos autores la incompatibilidad de la membrana tiene un efecto aditivo. Sin duda la sintomatología en diálisis es de origen multifactorial, constituyendo la membrana un elemento más, y no el más importante, en nuestro criterio.

4. Trastornos crónicos

En los últimos años ha surgido la esperanza de que

la utilización de membranas más permeables y compatibles pudieran contribuir a solucionar el problema de la amiloidosis relacionada con la retención de B2-microglobulina. Para algunos su aumento sería una manifestación de bioincompatibilidad de la membrana. A favor de esta hipótesis se ha descrito que las membranas biocompatibles disminuyen los niveles de B2-microglobulina, mientras que las celulósicas los aumentan, que sus niveles a nivel basal son menos altos y menor la incidencia de síndrome del túnel carpiano si se utiliza habitualmente este tipo de dializadores²³⁻²⁶. Por el contrario, otros autores creen que las membranas celulósicas no aumentan la secreción de B2-microglobulina, sino que su elevación durante la diálisis se debe a la hemoconcentración y a un efecto de la osmolaridad del dializado²⁷. Su disminución durante la diálisis con membranas de alta permeabilidad sería debido a su mayor capacidad de filtración y a sus propiedades adsorptivas sobre esta molécula. A pesar de esto, sus niveles basales seguirían muy altos debido a la existencia de un efecto rebote en los pacientes tratados a largo plazo con estas membranas^{27, 28}.

En cualquier caso, existan o no diferencias en su nivel basal en enfermos tratados con membranas celulósicas o no celulósicas, todos los autores están de acuerdo que en ambos se encuentran muy elevados en relación a los controles y que la B2-microglobulina no constituye un índice diagnóstico ni pronóstico de las complicaciones secundarias a amiloidosis en diálisis ni de adecuación de la estrategia dialítica.

Como siempre, la respuesta debe estar en la clínica. En este sentido, algunos han encontrado una relación entre la incidencia de síndrome del túnel carpiano y la membrana utilizada²³⁻²⁵, pero no otros^{22, 29, 30}. Recientemente el Registro de la EDTA ha realizado un estudio retrospectivo acerca de la influencia de la membrana en la incidencia de síndromes amiloidóticos en enfermos dializados. Estudian 57 parejas semejantes en edad, sexo y tiempo en diálisis, tratadas con cuprofán o poliacrilonitrilo. La incidencia del síndrome del túnel del carpo fue del 47 % en los enfermos tratados con la membrana celulósica y del 35 % en los que lo fueron con poliacrilonitrilo, demostrándose histológicamente amiloidosis en el 15 y en el 10 % de los casos. Las diferencias no eran significativas³⁰. Estos datos permiten afirmar que, desgraciadamente, las membranas no celulósicas (aquellas con las que hay suficiente experiencia) no han resuelto el problema de la amiloidosis y que es necesario realizar más estudios para comprender si, como se ha sugerido, pueden disminuir su incidencia o retrasar su aparición.

No voy a considerar otros problemas crónicos en los que no se ha demostrado un efecto positivo de las membranas especiales. Recientemente, F. Brignon y

cols.¹⁸ refieren no encontrar diferencias en los parámetros clínicos habituales en 22 enfermos dializados consecutivamente con cuprofán (cinco años) y poliacrilonitrilo (dos años). Sólo recordar brevemente que se ha descrito que los cada vez más infrecuentes casos de neuropatía urémica progresiva pueden revertir en tratamiento con diálisis de alta permeabilidad o aumentando la superficie en el caso de membranas celulósicas³¹.

5. Conclusiones

En el momento actual no está justificada la introducción generalizada de «membranas especiales» en las unidades de diálisis, existiendo muy pocas indicaciones firmemente establecidas para su uso. Entre éstas estarían los casos de hipersensibilidad a los dializadores convencionales, sin olvidar que se están empezando a describir cuadros similares con estas membranas³². También parece adecuado el realizar una prueba terapéutica, cambiando la membrana, en enfermos con altos índices de diálisis sintomáticas, en los que se haya efectuado un ajuste del resto de los elementos. Por último, los enfermos con neuropatía progresiva pueden beneficiarse de las membranas de alta permeabilidad y deben ser tratados con ellas.

Como complemento de lo dicho, es importante resaltar que el desarrollo de nuevas membranas es un elemento importante para el avance del tratamiento dialítico. Su estudio a nivel experimental y en protocolos clínicos es de gran interés. Posiblemente una de las facetas que han despertado mayores expectativas sea la de su posible contribución en reducir el tiempo de la lesión de hemodiálisis, aspecto prioritario no sólo económicamente, sino, sobre todo, en lo que se refiere a la rehabilitación del enfermo. Algunos grupos han publicado resultados iniciales alentadores³³, si bien, en la experiencia de otros, la reducción del tiempo de diálisis por debajo de un límite origina una importante morbilidad cardiovascular que limita su utilización a medio y largo plazo³⁴. Por otra parte, sus especiales características posibilitan el desarrollo de nuevos conceptos como alternativa o como complemento a la hemodiálisis convencional^{35, 36}.

A mi juicio, la afirmación de E. F. Leonard³⁶ conserva, cuatro años más tarde, toda su vigencia: «Perhaps the most exciting thing to be said about dialysis membranes in 1984 is that a simple prediction about them is impossible.»

Bibliografía

1. Granger A y Vlcheck D: An overview of the basic features of the AN69 membrane. Proc. First American AN69 Scientific Exchange. Ed Hospal. 5-13, 1982.
2. Valles M y García García M: Informe anual del registro de

- pacientes en diálisis y trasplante renal en España (1985). *Nefrología* 7:15-21, 1987.
3. Melin JP: AN 69 and short dialysis. Tesis. Universidad Rene Descartes. Facultad de Medicina Necker-Enfants Malades. Ed. Lachmann L. Burtin JP. 31-32, 1978.
 4. Härter HR: Review of significant findings from the National Cooperative Dialysis Study and recommendations. *Kidney Int* 23:s107-s112, 1983.
 5. Avram MM, Slater PA, Gan A, Iancu M, Pahila AN, Oranya D, Rajpal K, Paik SK, Zonabi M y Fein PA: Predialysis BUN and creatinine do not predict adequate dialysis, clinical rehabilitation, or longevity. *Kidney Int* 28:s100-s104, 1985.
 6. Petersen J, Hyver S y Yeh I: High flux and cellulosic membranes. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33:265-268, 1987.
 7. Bergstrom J, Furst O y Zimmerman L: Uremic middle molecules exit and are biologically active. *Clin Nephrol* 11:229-238, 1979.
 8. Man NK: Risques associes au dialysat contamine et aux membranes a haute permabilite. Abstracts Symposium Bio-incompatibilite et dialyses. Corchevel. Francia, 1987.
 9. Toupance O, Gillery P, Caudwell V, Hebert I y Chanard J: Une rançon des membranes a haute permeabilite: la perte proteique. Abstracts Symposium Bio-incompatibilite et dialyses. Corchevel. Francia, 1987.
 10. Klinkman H, Falkenhagen D y Courtney JH: Clinical relevance of biocompatibility. («The material cannot be divorced from the device»). *Nefrología* 7 (sup. 3):13-20, 1987.
 11. Falkenhagen D, Bosch T, Brown GS, Schmidt B, Holtz M, Baurmeister U, Gurland H y Klinkman H: A clinical study of different cellulosic dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2:537-545, 1987.
 12. Degoulet P, Proulx J, Aime F, Berger C, Bloch P, Goupy F y Legrain M: Programme dialyse-informatique III-Données epidemiologiques. Strategies de dialyse et resultats biologiques. *J Urol Nephrol* 82:1001-1042, 1976.
 13. Mauriasco A, France G, Leblond G, Durand C, El Mehdi M, Crevat A, Elsen R, Boobes Y y Baz M: Sequential sodium therapy allows correction of sodium-volume balance and reduces morbidity. *Clinical Nephrology* 24:201-208, 1985.
 14. Piazzolo P y Brech P: Clinical tolerance test of a new polysulfone membrane. *Contr Nephrol* 46 (13):111-120, 1984.
 15. Graefe U, Milutinovich J, Follete WC, Vizzo JE, Babb AL y Scribner BH: Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann Intern Med* 88:332-336, 1978.
 16. Ivanovitch P, Chenoweth DE, Schmidt R, Klinkman H, Boxer LA, Jacob HS y Hammerschmidt DE: Symptoms and activation of granulocytes and complement with two dialysis membranes. *Kidney Intern* 24:758-763, 1983.
 17. Aljama P, Conceicao S, Ward MK, Feest TG, Martin AM, Craig H, Bird P, Dussman M y Kerr DNS: Comparison of three short dialysis schedules. *Dial Trans* 7:334-336, 1978.
 18. Brignon F, Marichal JF, Faller B, Etienne A y Nectoux M: L'utilisation d'une membrane «Biocompatible» améliore-t-elle la qualite du traitement de l'insuffisance renale chronique? F. Brignon, J. F. Marichal, B. Faller, A. Etienne, M. Nectoux. Abstracts Symposium Bio-incompatibilite et dialyses. Courchevel. Francia, p. 39, abril 1987.
 19. Di Paolo B, Di Marco T, Capelli P y Albertazzi A: Polymethylmethacrylate in chronic hemodialysis. *Trans Am Sc Artif Intern Organs* 33:293-298, 1987.
 20. Quereda C, Orofino L, Marcén R, Sabater J, Matesanz R y Ortuño J: Influence of dialysate and membrane biocompatibility on hemodynamic stability in hemodialysis. *Artificial Organs* (en prensa).
 21. García de Vinuesa S, Resano M, Luño J, Junco E, González C, Berril G y Valderrábano F: Leucopenia, hipoxemia y activación del complemento durante hemodiálisis y ultrafiltración. Influencia del líquido de diálisis sobre la biocompatibilidad de la membrana. *Nefrología* 7:38-45, 1987.
 22. Bommer J, Seeling P, Seelin R, Geerlings W, Bommer G y Ritz E: Determinants of plasma B2-microglobulin concentration: possible relation to membrane biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 2:22-25, 1987.
 23. Bardin T, Kuntz D, Zingraff J, Voisin MC, Zelmar A y Lansman J: Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Rheum* 28 (9):1052-1058, 1985.
 24. Nakazawa R, Hamaguchi K, Hosaka E, Shishido H y Yokoyama T: Synovial amyloidosis of B2-microglobulin type in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron* 44:379-380, 1987.
 25. Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Roujouleh H y Meliñ JP: Carpal tunnel syndrome and type of membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis and Rheum* 29:1170-1171, 1986.
 26. Hauglustaine D, Waer M, Michielsen P, Goebels J y Vandeputte M: Hemodialysis membranes, serum B2-microglobuline, and dialysis amyloidosis. *Lancet* i:1211-1212, 1986.
 27. Bergstrom J y Wehle B: No change in corrected B2-microglobulin concentration after Cuprophane hemodialysis. *The Lancet* i:628-629, 1987.
 28. Shaldon S, Koch KM, Dinarello C, Colton C, Knudsen P, Floege J y Granollera C: B2-microglobulin and hemodialysis. *The Lancet* i:925-926, 1987.
 29. Charmes JP, Benzakour M, Rince M, Leroux-Robert C y Nicot G: Serum levels of Beta-2-microglobulin in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron* 47:234-235, 1987.
 30. Broyer M, Brunner FP, Brynner H, Fassbinder W, Geerlings W, Rizzoni G, Selwood NH, Tufveson G y Wing AJ: Figures from combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. 17, 1986.
 31. Manohar NL, Gorfien PC, Namba T, Louis BM y Lipner HI: Rapid improvement of uremic neuropathy on short high-efficiency hemodialysis with special reference to middle molecules. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33:274-279, 1987.
 32. Saint-Georges MD, Intrator L, Sainte-Laudy J, Laurent J y D'Auzac CL: L'hypersensibilite Immediate de l'AN 69 Existe-t-elle? Abstracts Symposium bio-incompatibilite et dialyses. Courchevel. Francia, p. 40, abril 1987.
 33. Rubin JE, Friedman P y Berlyne GM: Rapid blood flow short dialysis does not adversely affect clinical, biochemical or nutritional status of patients. *Trans Am So Artif Intern Organs* 32:377-378, 1986.
 34. Wizeman V, Mueller K, Kramer W y Schutterle G: Ten years experience with short dialysis. A decade of cardiovascular complications. Abstracts XXIII Congress of the EDTA-ERA, p. 160, 1987.
 35. Ghezzi PM, Grivet V, Sanz-Moreno C, Gervasio R, Cento G y Botella J: Simultaneous two-membrane ultrafiltration and hemodialysis. An alternative to sequential hemodialysis. Abstracts XXIV Congress of the EDTA-ERA, p. 115, 1987.
 36. Leonard EF: Dialysis membranes. Proceedings EDTA-ERA. 21:99-109, 1984.