

Estudio Multicéntrico Español en diálisis corta con membrana de AN 69

Grupo de Trabajo del Estudio Multicéntrico Español:

A. Acebal, P. Aljama, M. Almaraz, V. Alvarez, M. Arias, G. de Arribas, C. Asensio, M. Asensio, J. Botella, J. Bravo, E. J. Bustamante, A. Caralps, J. Carrió, D. del Castillo, A. Covarsi, H. Díaz Molina, O. J. Esteban, E. Fernández Giráldez, A. I. Ferreras, J. Fort, J. García de Diego, F. García Martín, C. González Martínez, L. González Rodríguez, J. Grande, E. Junco, J. M. Lens, J. Luño, A. Llopis, R. Madero, J. M. Mallafré, A. L. M. de Francisco, A. Martínez, J. Martín, A. Méndez, J. R. Molas, A. Molina, F. J. Moncalián, J. M. Monfá, J. Montenegro, J. Montoliu, J. Olivares, A. Olmos, A. Ortiz, J. Ortuño, A. Otero, A. de Paula, R. Pérez Mijares, L. Piera, G. del Pozo, A. Reyes, C. Sánchez, C. Santiago, C. Sanz, R. Saracho, J. Sobrado, J. Teixidó, J. L. Teruel, J. A. Traver, F. Valderrábano y V. Valverde

Hospitales participantes:

Alicante: Hospital d'Alacant, Sanatorio del Perpetuo Socorro, Hospital General de Elche, Hospital de Alcoy y Hospital de Elda. Barcelona: Hospital Germans Trías i Pujol, Hospital Creu Roja y Hospital Vall d'Hebrón. Vizcaya: Hospital de Galdakao. Cáceres: Hospital S. Pedro de Alcántara. Cádiz: Hospital de Jerez. Ciudad Real: Hospital Nuestra Señora de Alarcos. Córdoba: Hospital Reina Sofía. Coruña: Hospital Juan Canalejo. Cuenca: Hospital Virgen de la Luz. Granada: Hospital Virgen de las Nieves. Lérida: Hospital Provincial Santa María. Madrid: Clínica Puerta de Hierro, Hospital Ramón y Cajal, Hospital de la Princesa, Hospital del Aire y Hospital General Gregorio Marañón. Orense: Hospital de Orense. Palencia: Hospital Río Carrión. Pontevedra: Hospital Xeral de Vigo. Santander: Hospital Marqués de Valdecilla. Soria: Hospital de Soria. Valladolid: Hospital Clínico y Hospital Río Hortega. Zamora: Hospital Virgen de la Concha.

Introducción

Desde hace treinta años, en que se ha generalizado el tratamiento de la insuficiencia renal crónica con hemodiálisis periódica, uno de los objetivos fundamentales ha sido la búsqueda de diversos parámetros para definir el concepto de diálisis adecuada. Varias hipótesis sobre este tema se han emitido desde entonces¹⁻³, basándose en la depuración de diferentes solutos, sin que hasta la actualidad dicho concepto haya sido claramente definido.

Otro de los objetivos en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica ha sido la posibilidad de reducir progresivamente la duración de la sesión de hemodiálisis manteniendo la eficacia e intentando preservar o incluso mejorar la tolerancia clínica. Numerosos trabajos han sido publicados en este sentido⁴⁻⁸ y la aceptación actualmente de la diálisis corta empieza a ser generalizada.

El desarrollo de nuevas membranas biocompatibles de elevado peso molecular, la multiplicidad de nueparar gran cantidad de medias moléculas y solutos de elevado peso molecular; la multiplicidad de nuevas técnicas de depuración extrarrenal (hemofiltración, hemodiafiltración, biofiltración, hemodiálisis

de alta eficacia, biofiltración sin buffer, etc.) y la utilización de bicarbonato como buffer en hemodiálisis suponen un amplio avance en las posibilidades individualizadas de tratamiento de la uremia en corto espacio de tiempo y con buena tolerancia clínica.

La descripción del modelo cinético de la urea y su facilidad de aplicación matemática constituyen actualmente una guía útil y práctica de control sobre la eficacia del tratamiento con diálisis de la insuficiencia renal⁹⁻¹². La reciente publicación sobre la diálisis del futuro por parte de Gotch¹³ resume las características futuras del tratamiento dialítico, insistiendo sobre la utilización de membranas biocompatibles de alta permeabilidad hidráulica que garanticen, además, en diálisis corta una suficiente depuración de pequeñas moléculas, y métodos de diálisis, preferentemente con bicarbonato como buffer, con posibilidad de modelar individualmente balance de sodio, urea, potasio, etc., manteniendo una tolerancia clínica adecuada.

La membrana AN 69, de elevada permeabilidad hidráulica, con importante capacidad de eliminación de sustancias de medio y elevado peso molecular y alto grado de biocompatibilidad¹⁴⁻¹⁷, ha sido utilizada a lo largo de más de quince años en el tratamiento de la insuficiencia renal, y existe dilatada experiencia en su empleo en técnicas cortas de biofiltración¹⁸⁻²⁰. La descripción de la amiloidosis en diálisis por depósito de beta-2-microglobulina, fundamentalmente en pacientes tratados con membranas celulósicas, y la baja incidencia en pacientes tratados con membranas de AN 69^{14, 15, 21} podría plantear la posibilidad de

Correspondencia: Dr. E. Junco Petrement.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

utilización de este último tipo de membranas en la prevención de esta complicación en los pacientes tratados a largo plazo, si bien este punto continúa siendo objeto de controversia^{22, 23}. Recientemente, la hipótesis emitida por Lindsay²⁴ sobre la mejoría del PCR en técnicas de diálisis con membranas de AN 69 y su posible papel en la mejoría del estado nutricional de los pacientes abre nuevas perspectivas en la comprensión del papel de las medias moléculas, biocompatibilidad, etc., en el procedimiento de depuración extrarrenal; en relación con la membrana utilizada.

La membrana de AN 69 es un producto sintético, copolímero de acrilonitrilo y metilalil sulfonato de sodio, utilizada en forma de placa de 22 micras (AN 69S) y en capilar de fibra hueca de 50 micras (AN 69HF). Por sus características mencionadas de permeabilidad y biocompatibilidad se ha realizado el presente estudio retrospectivo con el objetivo de valorar los resultados clínicos, bioquímicos y de cinética de la urea en la utilización de esta membrana en diálisis corta en diferentes técnicas de depuración.

Los objetivos del presente trabajo retrospectivo han sido:

— Valoración de la eficacia y tolerancia en diálisis corta de tres horas o menos con membrana de AN 69.

— Comparación de eficacia y tolerancia clínica respecto a la diálisis previa convencional con membrana de cuprofan.

— Comparación de eficacia, tolerancia y cinética de urea entre las diversas membranas y técnicas de depuración extrarrenal con membrana de AN 69.

Los criterios de inclusión en el presente protocolo de diálisis corta fueron:

— Pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis utilizando membrana de AN 69 durante al menos tres meses.

— Duración de la sesión de diálisis de tres horas o menos.

— Realización de tres sesiones de diálisis semanales.

— Utilización de membranas de AN 69 de tres tipos:

● Biospal 3000® (AN 69S), placa de 1,0 m² de superficie eficaz.

● Filtral 12® (AN 69HF), capilar de 1,3 m² de superficie eficaz.

● Filtral 16® (AN 69HF), capilar de 1,7 m² de superficie eficaz.

— Utilización de una de las siguientes técnicas de depuración extrarrenal:

- Hemodiálisis con baño de acetato (HDAC).
- Hemodiálisis con baño de bicarbonato (HDBI).
- Biofiltración con baño de acetato (BIOAC).
- Biofiltración con baño de bicarbonato (BIOBI).
- Biofiltración sin buffer en el baño (AFB).

Material y métodos

Se recibieron un total de 188 encuestas de 30 centros participantes, de las cuales 28 (15 %) no fueron consideradas válidas por no cumplir los requisitos de entrada en el protocolo (membrana inadecuada, tiempo de diálisis superior a tres horas, dos sesiones semanales...), quedando, por tanto, un total de 160 pacientes para el presente estudio multicéntrico.

Se estudiaron en todos los pacientes datos demográficos y epidemiológicos: sexo, edad, etiología de la insuficiencia renal, antigüedad en programas de hemodiálisis, diuresis residual, función renal residual, peso seco, volumen hídrico estimado y características de su tratamiento dialítico previo (protocolo base).

Antes y durante el tratamiento con AN 69 se midieron prediálisis en mitad de la semana:

— Niveles de pequeñas moléculas: creatinina, urea, sodio, potasio, magnesio y ácido úrico.

— Urea pre (BUN 1) y postdiálisis (BUN 2) en una sesión y urea prediálisis de la sesión de hemodiálisis siguiente (BUN 3).

— Gasometría con pH y CO₂ total.

— Parámetros de metabolismo lipídico y nutricional: colesterol, HDL, LDL y triglicéridos, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, factor 3 del complemento y transferrina.

— Grado de anemia: hematócrito, hemoglobina, hierro sérico, transferrina, ferritina, vitamina B₁₂ y ácido fólico.

— Parámetros de metabolismo fosfocálcico: calcio total, calcio iónico, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH.

— Nivel de beta-2-microglobulina.

Durante el protocolo base (antes de iniciar tratamiento con AN 69) y durante tratamiento con AN 69 (protocolo de estudio) se midieron:

— Flujo sanguíneo medio durante la sesión de hemodiálisis (QS).

— Tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) pre y postdiálisis, así como el índice cardiotorácico (ICT) y ganancia de peso interdiálisis.

— Datos de neuropatía periférica mediante la medida de la velocidad de conducción nerviosa (VCN) en nervio peroneo (m/seg).

— Tolerancia clínica a la sesión de hemodiálisis, valorando la incidencia global y porcentual de hipotensiones, calambres, cefaleas y vómitos durante un mes de tratamiento dialítico.

— Presencia, incidencia y localización de artralgias, así como su evolución con el cambio de membrana de diálisis, e igualmente la existencia y método de diagnóstico de síndrome de túnel carpiano (STC).

— Dosis de diferentes medicamentos [hipotensores, hidróxido de aluminio (AlOH₃), carbonato cálcico (CO₃Ca), 1,25 vit D (calcitriol)].

Los cálculos de cinética de la urea en diálisis fueron llevados a cabo según el modelo cinético de Gotch y Sargent, corregidos para la función renal residual⁹⁻¹². Se estimó un volumen de distribución de urea del 58 % del peso corporal en varones y del 53 % en hembras. Fueron calculados KTV, PCR (tasa de catabolismo proteico), TAC (concentración media de BUN), KD (aclaramiento *in vivo* del dializador a lo largo de la sesión de hemodiálisis), GBUN (tasa de generación de urea), así como la disminución porcentual de BUN a lo largo de la diálisis (D.BUN %).

El estudio estadístico fue realizado mediante la utilización de los paquetes de programas SPSS PC+ y BMDP. Se realizaron:

— t de Student con datos apareados para comparar cuantitativamente datos bioquímicos y de cinética de diálisis antes y durante el tratamiento con membrana de AN 69.

— t de Student con datos independientes para comparar cuantitativamente entre sí los resultados bioquímicos y de cinética de las diferentes técnicas y superficies de membrana durante el tratamiento con AN 69.

— Chi cuadrado de Pearson para la comparación cualitativa de parámetros de tolerancia y sintomatología clínicas entre las diferentes técnicas con AN 69.

— Test de McNemar para comparar cualitativamente sintomatología y tolerancia clínicas de forma apareada antes y durante el tratamiento con AN 69.

— Estudio de la correlación para diferentes parámetros mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

— Estudio y valoración de los parámetros cinéticos en las diferentes membranas de AN 69 mediante análisis de varianza y covarianza según fuera o no necesario ajustarlo para diversas variables.

En todos los casos se consideró significativo el valor de $p < 0,05$.

Todos los datos vienen expresados como media \pm DS.

Resultados

Fueron estudiados un total de 160 pacientes (tabla I), 87 varones (54 %) y 73 mujeres (46 %), con una edad media de 47 ± 15 años (18-75) y un peso medio de 58 ± 10 kg (38-84).

La etiología de la insuficiencia renal, reflejada en la tabla I, no difiere de otras series españolas recogidas en la literatura³⁴, destacando por su incidencia la glomerulonefritis y nefropatía intersticial crónicas.

Protocolo base (pre AN 69)

El método de tratamiento dialítico previo a la inclusión en membrana de AN 69 era el siguiente: la membrana más utilizada era el cuprofán ($n = 109$) (74 %), seguida de la membrana de AN 69 ($n = 20$) y otras membranas (etil vinil alcohol, polimetil metacrilato, acetato de celulosa, etc.) ($n = 17$). Se desconocía el tipo de membrana en un paciente, y el resto, hasta completar los 160 pacientes ($n = 13$), fueron aquellos que iniciaron directamente tratamiento con membrana de AN 69 y tres horas, no pudiendo, por tanto, disponer de datos de protocolo base.

El baño de diálisis preferentemente utilizado era acetato ($n = 118$, 80 %), representando el baño de bicarbonato tan sólo el 9 % ($n = 12$), siendo desconocido en los 17 casos restantes (11 %).

El tiempo de tratamiento en programa de hemodiálisis

Tabla I. Pacientes en estudio. Datos epidemiológicos. Etiología insuficiencia renal

	Varones	Hembras	Total
No filiada	11	8	19 (12 %)
Glomerulonefritis	21	15	36 (22 %)
PN/N intersticial	17	17	34 (21 %)
N. analgésicos	0	1	1 (1 %)
E. quísticas	8	13	21 (13 %)
E. hereditarias	1	4	5 (3 %)
E. vasculares	14	2	16 (10 %)
Diabetes	7	1	8 (5 %)
Misceláneas	7	5	12 (8 %)
Tb. renal	1	7	8 (5 %)
Total	87 (54 %)	73 (46 %)	160 (100 %)
Edad (años)	46 ± 14	49 ± 16	47 ± 15 (18-75)
Peso (kg)	60 ± 11	56 ± 9	58 ± 10 (38-84)

lisis era de $50,2 \pm 39,3$ meses (6-191) durante el período previo a AN 69.

La duración media de la sesión de diálisis fue de 237 ± 28 minutos, variando entre ciento ochenta y trescientos minutos.

La ganancia media de peso interdiálisis durante este período fue de $2,05 \pm 0,89$ kg.

Protocolo de estudio (AN 69)

Los 160 pacientes objeto de estudio se encontraban en tratamiento con membrana de AN 69 en diferentes técnicas y superficies, referidas en la tabla II. La técnica más utilizada era la biofiltración con baño de acetato ($n = 100$) (62,5 % del total de los casos), mientras que la biofiltración con baño de bicarbonato únicamente era utilizada por el 3 % de los pacientes ($n = 5$). Debido a ello, este último grupo de pacientes sólo serán tenidos en cuenta en algunos de los resultados. La técnica AFB (acetate free biofiltration) era utilizada por 20 pacientes (12,5 %), todos ellos utilizando capilar de $1,3 \text{ m}^2$ (F12).

Los 20 pacientes con dializador de placa AN 69S (Biospal 3000)[®] únicamente realizaban tratamiento con técnica de biofiltración con baño de acetato. Se utilizaron preferentemente capilares (87,5 % del total de los casos), siendo similar el porcentaje de capilares de $1,3$ y $1,7 \text{ m}^2$.

La técnica de biofiltración utilizada tanto con baño de acetato como de bicarbonato incluía la infusión de aproximadamente tres litros por sesión de diálisis con una composición de Na 145, CO_3H 100 y Cl 45 (mmol/l), siendo el Na medio del baño de 137-138 mEq/l. En AFB, el volumen de infusión fue de casi el doble (5,8 litros por sesión) y compuesto por CO_3HNa 1/6M (166,6 mmol/l), con una concentración media de Na en el baño de 132 mEq/l.

El tiempo de permanencia en diálisis en las diferentes técnicas con membrana de AN 69 viene referido igualmente en la tabla II. El tiempo medio de tratamiento con AN 69 fue de 15 ± 14 meses (3-67), siendo la técnica de AFB la de más reciente implantación ($4,4 \pm 1,3$ meses). La duración de la sesión de diálisis con AN 69 fue siempre igual o inferior a ciento ochenta minutos.

La ganancia media de peso interdiálisis fue de $2,02 \pm 0,76$ kg.

Resultados comparativos entre las diversas técnicas y membranas

El nivel prediálisis de pequeñas moléculas viene referido en la tabla III. No se objetivaron diferencias valorables en los niveles de creatinina, urea, potasio, ni ácido úrico entre HD con baño de acetato y membrana de cuprofán (HDAC CU) y cuatro horas de tratamiento en relación a los niveles obtenidos en diálisis con AN 69 y tres horas, independientemente de la técnica de diálisis utilizada.

Los parámetros de metabolismo lipídico más destacables (colesterol y triglicéridos) figuran igualmente en la tabla III. No se observa diferencia significativa en los niveles de dichos parámetros entre las diversas técnicas con membrana de AN 69, si bien existe un nivel ligeramente superior en la tasa de triglicéridos en pacientes dializados con membrana de cuprofán y baño de acetato respecto a los niveles medios de los pacientes en diálisis con membrana de AN 69 (170 ± 115 vs 151 ± 84 mg/dl, respectivamente). La tasa de HDL y LDL fueron similares durante la utilización de ambas membranas. El nivel de proteínas totales, prealbúmina y albúmina fue similar tanto en diálisis con membrana de cuprofán como con AN 69, independientemente de la técnica utilizada con esta última membrana (69 ± 6 vs 68 ± 8 g/l, 33 ± 7 vs 34 ± 10 y 40 ± 5 vs 40 ± 4 , respectivamente). El factor C3 del complemento no varió durante ambos períodos de seguimiento.

Los datos bioquímicos fundamentales del metabolismo calcio-fósforo reflejados en la tabla III demuestran niveles superponibles tanto de calcio como de fósforo en diálisis con AN 69 y tres horas respecto a los valores obtenidos en cuatro horas con membrana de cuprofán ($9,7 \pm 1,0$ vs $9,7 \pm 1,1$ y $5,7 \pm 1,5$ vs $5,6 \pm 0,8$ mg/dl, respectivamente), si bien el nivel de fósforo fue ligeramente superior en pacientes en tratamiento con placa de 1 m^2 que con F16[®] ($6,0 \pm 1,4$ vs $5,5 \pm 1,6$ mg/dl, NS), quizá en relación con su menor superficie.

Los niveles de fosfatasa alcalina y PTH fueron simi-

Tabla II. Membranas y técnica. AN 69. Distribución de pacientes

	HDAC	HDBI	BIOAC	BIOBI	AFB	Total
B 3000	0	0	20	0	0	20
F12	5	7	42	2	20	76
F16	11	12	38	3	0	64
Total n =	16	19	100	5	20	160
Tiempo en AN 69 ...	15 ± 11	9 ± 5	19 ± 16	9 ± 7	4 ± 1	(meses)

Tabla III. Bioquímica. Pequeñas moléculas. Metabolismo Ca-P. Metabolismo lipídico. Anemia

Membrana	CU		AN 69		
	HDAC	HDAC	HDBI	BIOAC	AFB
Creatinina	11,8 ± 2,7	10,9 ± 2,9	11,2 ± 2,6	12,0 ± 2,8	12,4 ± 4,2
BUN	81 ± 17	71 ± 14	79 ± 22	78 ± 16	75 ± 15
K	5,6 ± 0,8	5,6 ± 1,0	5,9 ± 1,0	5,5 ± 0,8	5,5 ± 0,9
Acido úrico	6,9 ± 1,9	7,0 ± 1,3	6,8 ± 1,1	7,3 ± 2,1	7,7 ± 1,6
Ca total	9,7 ± 1,1	9,8 ± 0,8	9,9 ± 1,2	9,7 ± 1,0	9,5 ± 1,0
P	5,59 ± 0,79	5,36 ± 0,97	5,45 ± 1,85	5,71 ± 1,48	5,96 ± 1,55
Colesterol	184 ± 46	169 ± 56	161 ± 43	185 ± 44	192 ± 50
Triglicéridos	170 ± 115	140 ± 64	138 ± 85	151 ± 88	154 ± 72
Hematocrito (%)	24,7 ± 4,9	26,8 ± 3,9	26,6 ± 5,7	26,5 ± 6,4	25,7 ± 6,0
HB (g/dl)	8,2 ± 1,6	8,4 ± 1,3	8,8 ± 1,8	8,7 ± 2,1	8,6 ± 1,9

lares tanto con membrana de cuprofán como con AN 69 (225 ± 206 vs 214 ± 181 y 105 ± 104 vs 116 ± 168 UI, respectivamente).

La ingesta media de quelantes de fósforo $\text{Al}(\text{OH})_3$, CO_3Ca y calcitriol no fue diferente entre los distintos grupos de pacientes tanto antes como durante el tratamiento con AN 69. Las dosis de los diferentes medicamentos fueron: $\text{Al}(\text{OH})_3$: 2,9 ± 1,7 vs 2,8 ± 1,7 g/día. CO_3Ca : 4,4 ± 3,2 vs 4,6 ± 3,7 g/día. 1,25 vit D: 1,4 ± 0,9 vs 1,6 ± 1,3 µg/día.

En el estudio de parámetros hematológicos (tabla III), el valor del hematocrito fue significativamente más elevado durante la utilización de AN 69 que durante diálisis con cuprofán (26,6 ± 5,7 vs 24,7 ± 4,9), si bien su valoración es difícil debido a que varios pacientes estaban en tratamiento con eritropoyetina y no es conocido con exactitud el número de transfusiones. La evolución de la tasa de hemoglobina fue paralela a la del hematocrito.

Los niveles de hierro sérico fueron de 83 ± 40 µg/dl en protocolo base frente a 82 ± 46 durante tratamiento con AN 69 (NS). La cifra de transferrina fue superponible en ambas fases del protocolo (232 ± 57 vs 225 ± 62 mg/dl, NS). Los niveles de ferritina, vitamina B₁₂ y ácido fólico no fueron diferentes entre las diversas técnicas utilizadas.

Los niveles de pH y bicarbonato prediálisis se encuentran referidos en la tabla IV. Se observa que tan-

to con membrana de cuprofán como con membrana de AN 69 existe un nivel de bicarbonato significativamente inferior en los pacientes tratados con hemodiálisis y baño de acetato respecto a los pacientes tratados con hemodiálisis y baño de bicarbonato. Igualmente el bicarbonato prediálisis es significativamente más elevado en todas las técnicas de biofiltración, incluso con baño de acetato, que en hemodiálisis con baño de acetato. La infusión de bicarbonato durante la biofiltración corrige, pues, adecuadamente la acidosis metabólica.

Los resultados globales de cinética de la urea del total de pacientes, de acuerdo con el modelo cinético, antes y durante el tratamiento con membranas de AN 69, vienen referidos en la tabla V. El tiempo de la sesión de hemodiálisis con membrana de cuprofán fue de cuatro horas, frente a tres horas con AN 69. La membrana de AN 69 en el total de los pacientes proporciona unos niveles medios de BUN1 y BUN2 y TAC ligeramente inferiores a los observados en diálisis convencional, junto a un aumento en la extracción de urea durante la diálisis (D.BUN %). La eficacia de la diálisis, de acuerdo con el valor del KTV, mejora globalmente con AN 69 respecto a diálisis convencional con membrana de cuprofán (1,05 ± 0,24 vs 0,97 ± 0,22, respectivamente). La media del valor de la tasa de catabolismo proteico (PCR) es

Tabla IV. Equilibrio ácido-base

	pH	CO ₃ H mmol/l	
Cuprofán			
HDAC	7,33 ± 0,05	19,2 ± 3,7	p < 0,05
HDBI	7,35 ± 0,05	20,4 ± 2,9	
AN 69			
HDAC	7,33 ± 0,05	19,4 ± 2,9	p < 0,05
HDBI	7,36 ± 0,03	21,2 ± 2,9	
BIOAC	7,38 ± 0,05	22,6 ± 3,8	
AFB	7,37 ± 0,03	22,0 ± 3,0	

Tabla V. Cinética urea

	Pre AN 69	AN 69
BUN pre-HD (mg/dl)	82 ± 17	77 ± 17
BUN post-HD (mg/dl)	31 ± 9	27 ± 9
D. BUN (%)	60 ± 9	64 ± 8
KTV	0,97 ± 0,22	1,04 ± 0,21
PCR (g/kg/día)	1,02 ± 0,23	1,10 ± 0,23
TAC (mg/dl)	56 ± 11	53 ± 12
KD (ml/min)	145 ± 40	184 ± 39 *
QS (ml/min)	287 ± 33	317 ± 29 *
Peso inter-HD (kg)	2,05 ± 0,86	2,02 ± 0,76

* p < 0,05.

mayor en AN 69 que con cuprofán ($1,10 \pm 0,23$ vs $1,02 \pm 0,23$, respectivamente), pudiendo corresponder con un mejor estado nutricional en los pacientes con membrana de AN 69. El incremento en el flujo sanguíneo medio durante la utilización de AN 69 ha sido tan sólo un 10 % superior al utilizado durante hemodiálisis con membrana de cuprofán (317 ± 29 vs 287 ± 33 ml/min, $p < 0,05$), obteniéndose con AN 69 un incremento de más de un 20 % en el aclaramiento de urea *in vivo* del dializador con respecto al aclaramiento con hemodiálisis convencional con cuprofán (184 ± 39 vs 145 ± 40 ml/min, $p < 0,05$).

Comparación de técnicas y membranas de AN 69

El flujo sanguíneo medio utilizado con todas las técnicas y membranas de AN 69 viene reflejado en la tabla VI. Globalmente los pacientes dializados con técnicas de biofiltración con baño de acetato lo hacen con un flujo sanguíneo de 306 ± 23 ml/min, significativamente inferior al resto de los pacientes, lo cual tiene como lógica consecuencia un menor aclaramiento *in vivo* de esta técnica (176 ± 36 ml/min) respecto a la biofiltración bicarbonato, AFB y hemodiálisis. Los pacientes dializados con membranas de mayor superficie (F16)[®] lo hacían con flujos sanguíneos superiores a los pacientes dializados con placa (324 ± 25 vs 290 ± 21 ml/min, respectivamente, $p < 0,05$), presentando un aclaramiento de urea *in vivo* en diálisis más elevado en las membranas de mayor superficie (198 ± 37 ml/min con F16 vs 161 ± 39 ml/min con B3000, $p < 0,05$).

El BUN prediálisis medio del total de los pacientes dializados con AN 69, presentado igualmente en la tabla VI, es inferior a 80 mg/dl (77 ± 17 mg/dl), siendo, sin embargo, más elevado en pacientes dializados con baño de bicarbonato, tanto en hemodiálisis como en biofiltración, que en los pacientes dializados con baño de acetato. El BUN medio prediálisis antes de utilizar AN 69 fue de 82 ± 17 mg/dl. El TAC BUN es de 53 ± 12 mg/dl en el conjunto de pacientes tratados con AN 69, cifra ligeramente inferior a los niveles de TAC del protocolo base (56 ± 11). La extracción porcentual de BUN en diálisis con AN 69 (64 ± 8 %) es superior a la objetiva

durante HD con cuprofán (60 ± 9 %). Por tanto, pues, la diálisis con membrana de AN 69 y tres horas proporciona unos niveles de BUN prediálisis y TAC BUN discretamente inferiores a los obtenidos en hemodiálisis convencional y membrana de cuprofán en cuatro horas.

Los parámetros cinéticos KTV y PCR del total de los 160 pacientes tratados con AN 69 vienen representados en la figura 1. A pesar de la importante dispersión, existe una buena correlación entre ambos parámetros ($p < 0,001$). La media de los valores de KTV y PCR de los diferentes centros participantes en este estudio se representa en la figura 2. Todos los centros participantes presentan como cifras medias valores de KTV y PCR superiores a 0,8, existiendo, sin embargo, diferencias llamativas entre los diversos centros que quizá pudieran deberse en parte a diferentes hábitos nutricionales (núcleos industrializados vs núcleos rurales), así como la preferencia de técnica y membrana utilizadas.

Los valores medios de KTV PCR para todas las técnicas en AN 69 se representan en la figura 3. Todas las técnicas proporcionan valores de KTV y PCR superiores a 0,9. Dentro de ellas los valores más elevados de PCR corresponden a biofiltración con baño de bicarbonato, hemodiálisis con baño de bicarbonato y AFB. Los valores inferiores de PCR corresponden a biofiltración acetato con placa de 1 m² y hemodiálisis con baño de acetato (tabla VII).

La media global de los 160 pacientes con AN 69 en todas las técnicas fue KTV de $1,05 \pm 0,21$ y PCR de $1,10 \pm 0,23$, frente a un KTV de $0,97 \pm 0,22$ y PCR de $1,02 \pm 0,23$ durante diálisis con cuprofán. En la tabla VII se presentan todos los datos individuales de cada una de las técnicas y membranas durante el tratamiento con AN 69. El KTV es mayor a igual-

Tabla VI. Parámetros cinética membrana AN 69

	BUN	D. % BUN	TAC	QS	KD
HDAC	75±19	68±7	47±9	331±25	209±49
HDBI	79±22	67±7	52±14	334±23	190±39
BIOAC	78±16	62±7	54±12	306±23	176±36
BIOBI	88±13	66±9	59±8	330±27	196±34
AFB	75±14	67±7	50±11	346±31	203±37
Media	77±17	64±7	53±12	317±29	185±39

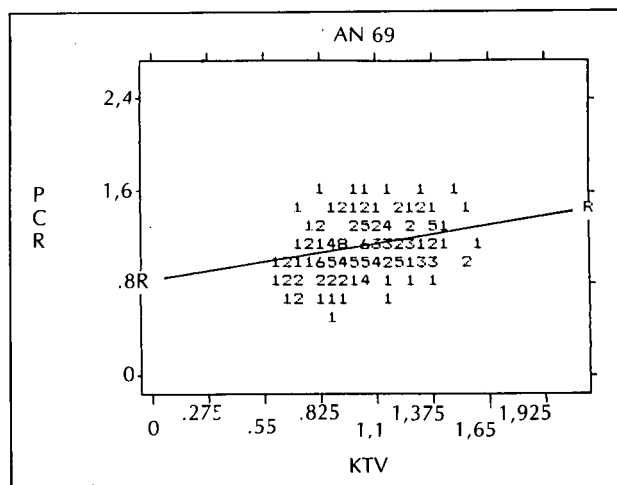


Fig. 1.—Coeficiente de correlación KTV-PCR en los pacientes en tratamiento con membrana de AN 69, $n = 160$, $r = 0,323$, $p < 0,001$. (Los números de la gráfica significan número de coincidencias KTV/PCR.)

Tabla VII. KTV/PCR. Membranas y técnicas AN 69

	B3000	F12	F16	Media
HDAC	—	1,05/1,02	1,23/1,05	1,18/1,03
HDBI	—	1,03/1,06	1,18/1,23	1,13/1,17
BIOAC	0,94/0,94	1,00/1,08	1,03/1,13	1,00/1,08
BIOBI	—	—	—	1,11/1,22
AFB	—	1,12/1,12	—	1,12/1,12
Media	0,94/0,94	1,03/1,08	1,10/1,11	1,05/1,10

dad de técnica cuanto mayor es el flujo sanguíneo y mayor es la superficie del dializador utilizado. El PCR, como ya se ha comentado, es superior en conjunto en técnica de biofiltración que en hemodiálisis cuando se utiliza el mismo buffer en el baño.

Se han analizado aparte, debido a su elevado número (n = 100), aquellos pacientes tratados con biofiltración y baño de acetato (tabla VIII) para valorar el papel de la superficie y el tipo de membrana sobre la eficacia de la diálisis.

Los datos analíticos y de cinética de urea representados en dicha tabla muestran la existencia de BUN prediálisis, descenso porcentual de BUN (D.BUN %) y aclaramiento de la técnica (KD) superiores en la membrana de mayor tamaño (F 16). Igualmente, el KTV y PCR son más elevados con la membrana de mayor tamaño, si bien el flujo sanguíneo es también más elevado. Se realizó, por tanto, un análisis de covarianzas que demuestra que el KTV es significativamente superior en el dializador de mayor superficie (F 16) que en la placa, corregido para las variables flujo sanguíneo y peso corporal. Igualmente, el PCR

corregido mediante el análisis de la varianza es significativamente superior en el capilar de mayor tamaño que en placa de 1 m², significando que la mayor superficie del dializador, independientemente del flujo sanguíneo, proporciona un nivel significativamente superior de PCR utilizando la misma técnica de diálisis.

Debido al elevado número de grupos en que se encontraban los pacientes (tres tipos de membranas y cinco tipos de técnicas de depuración) se analizarán por separado las variaciones obtenidas con el cambio de membrana de cuprofán a AN 69, así como el papel del cambio de técnica de diálisis, y por último se realizará un estudio para comparar las diferentes técnicas entre sí.

Cambio de membrana de diálisis

Catorce pacientes cambiaron de hemodiálisis con membrana de cuprofán y cuatro horas de tratamiento a hemodiálisis con membrana de AN 69 y tres horas de duración de la sesión de diálisis (tabla IX). Cinco de los pacientes eran tratados con hemodiálisis, baño de acetato y membrana de cuprofán y fueron cam-

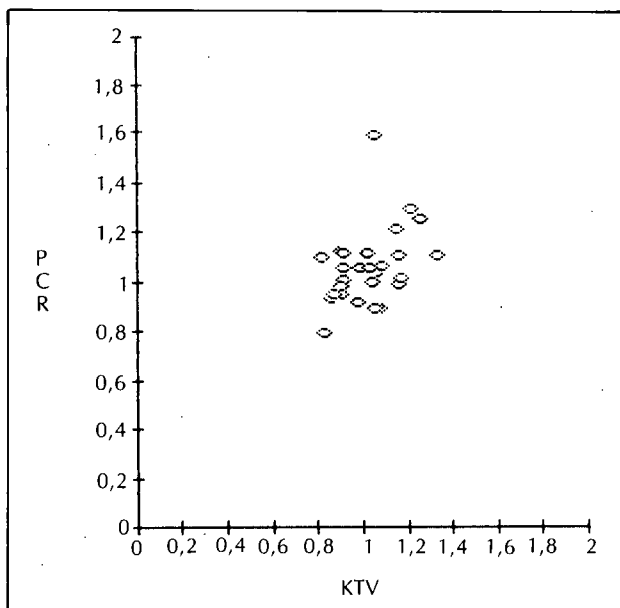


Fig. 2.—Valor de KTV-PCR en los pacientes con AN 69 de los 30 centros participantes.

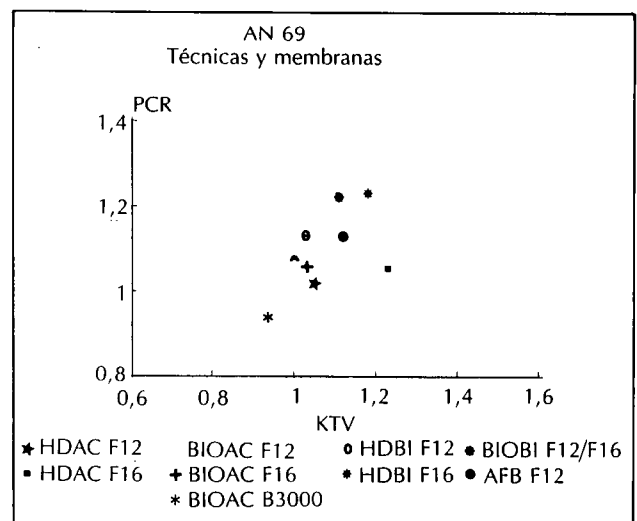


Fig. 3.—Valor de KTV-PCR en todas las técnicas y membranas de AN 69.

Tabla VIII. Comparación membranas. Biofiltración acetato AN 69

	B 3000 (n = 20)	F 12 (n = 42)	F 16 (n = 38)
BUN (mg/dl)	70,6 ± 14,4	76,5 ± 14,2	79,5 ± 15,0 *
D.BUN (%)	60,3 ± 6,4	63,8 ± 7,4	66,0 ± 7,4 *
KTV	0,94 ± 0,16	1,03 ± 0,21	1,10 ± 0,22 *
PCR (g/kg/día)	0,94 ± 0,18	1,07 ± 0,25	1,11 ± 0,19 *
TAC (mg/dl)	49 ± 11	53 ± 13	53 ± 11
KD (ml/min)	161 ± 39	179 ± 37 *	198 ± 37 *
QS (ml ± min)	290 ± 21	319 ± 30	324 ± 25 *

D.BUN %: Descenso porcentual de BUN.

* p < 0,05, F 16 vs B 3000.

biados a membrana de AN 69, manteniendo la misma técnica de hemodiálisis (HDAC CU → HDAC AN 69). Los otros nueve pacientes cambiaron de membrana de cuprofán a AN 69 (HDBI CU → HDBI AN 69), manteniéndose con hemodiálisis y baño de bicarbonato. Los cálculos de cinética de la urea revelaron un aumento moderado del KTV con el cambio de membrana, con un incremento significativo del PCR en los pacientes dializados con baño de acetato cuando su membrana fue cambiada de cuprofán a AN 69 ($0,92 \pm 0,12$ vs $0,96 \pm 0,11$, $p < 0,05$), siendo el flujo sanguíneo superponible con ambas membranas (332 ± 18 vs 328 ± 22 ml/min, respectivamente). El KTV y PCR se incrementaron del mismo modo con el cambio de membrana, aunque no significativamente, en los pacientes ya tratados previamente con baño de bicarbonato.

Los niveles de β -2-microglobulina descendieron en este grupo de pacientes significativamente de 53 ± 11 a 39 ± 13 mg/l ($p < 0,05$) al cambiar de membrana de cuprofán a AN 69.

Cambio de técnica y membrana

Veintiocho pacientes previamente tratados con membrana de cuprofán y baño de acetato en hemodiálisis de cuatro horas fueron transferidos a biofiltración con baño de acetato y membrana de AN 69 en tres horas de tratamiento (HDAC CU → BIOAC

AN 69). Se observa (tabla X) un aumento significativo de los niveles de bicarbonato prediálisis y disminución significativa de los niveles de β -2-M prediálisis con el cambio de técnica y membrana, respectivamente. La tolerancia clínica referida en la tabla como el número de pacientes que presentaron a lo largo de un mes alguno de los síntomas referidos mejora significativamente con utilización de BIOAC y membrana de AN 69 respecto a la HD convencional con acetato y cuprofán. Tanto la incidencia de calambres, cefaleas, vómitos y episodios de hipotensión descienden, los dos últimos significativamente, con el cambio de hemodiálisis, cuprofán y baño de acetato a biofiltración con acetato y AN 69.

El PCR se eleva de forma llamativa a pesar de ligera disminución del KTV, pudiendo implicar, pues, a la membrana AN 69 y a la técnica de biofiltración la mejoría de la tasa de catabolismo proteico.

Otros ocho pacientes (tabla X) fueron transferidos desde hemodiálisis con baño de acetato y membrana de cuprofán a AFB (HDAC CU → AFB) con membrana de AN 69, demostrándose datos similares a los mencionados previamente. Mejora significativamente el nivel de bicarbonato prediálisis al pasar los pacientes de cuprofán acetato a AFB ($17,8 \pm 2,4$ vs $22,0 \pm 2,9$, respectivamente, $p < 0,01$), así como la eficacia de la diálisis KTV y la tasa de catabolismo proteico PCR. La tolerancia clínica mejora en AFB, aunque no significativamente, quizá por el escaso número de pacientes estudiados.

Tabla IX. Evolución cambio de membrana. Cuprofán → AN 69

	HDAC CU → HDAC AN 69 (n = 5)		HDBI CU → HDBI AN 69 (n = 9)	
BUN	68,3 ± 16,9	70,6 ± 14,3	78,6 ± 15,6	75,3 ± 20,5
TAC	46,8 ± 11,5	48,2 ± 12,2	55,6 ± 12,2	50,0 ± 13,0
KTV	1,05 ± 0,14	1,07 ± 0,10	0,87 ± 0,23	1,12 ± 0,27
PCR	0,92 ± 0,12	0,96 ± 0,11 *	0,98 ± 0,23	1,13 ± 0,32
Min HD	245 ± 15	180 ± 0 *	220 ± 18	180 ± 0 *

* p < 0,05.

Tabla X. Cinética. Bioquímica. Tolerancia

	Cambio de membrana y técnica					
	HDAC CU → BIOAC AN 69 (n = 28)		HDAC CU → AFB AN 69 (n = 8)		BIOAC AN 69 → AFB AN 69 (n = 10)	
BUN	81 ± 14	81 ± 19	85 ± 20	73 ± 17	76 ± 14	74 ± 13
TAC	54 ± 10	56 ± 11	61 ± 16	51 ± 11	52 ± 11	49 ± 9
KTV	1,12 ± 0,3	1,00 ± 0,2	1,02 ± 0,2	1,12 ± 0,2	1,01 ± 0,1	1,15 ± 0,1
PCR	1,07 ± 0,3	1,20 ± 0,2	1,09 ± 0,3	1,17 ± 0,2	1,02 ± 0,1	1,10 ± 0,2
CO ₃ H	19,6 ± 3,5	23,4 ± 3,7 *	17,8 ± 2,4	22,0 ± 2,9 *	20,6 ± 3,3	22,2 ± 3,6 *
β-2-M	49 ± 17	31 ± 18 *	—	—	49 ± 14	44 ± 14 *
Tolerancia						
Calambres	9/20	5/20	3/6	1/6	2/10	2/10
Cefalea	5/20	2/20	0/6	0/6	1/10	1/10
Vómitos	10/20	5/20 *	0/6	1/6	2/10	0/10
Hipotensión	9/20	4/20 *	5/6	3/6	6/10	3/10
Peso inter-HD	2,0	2,2	2,0	2,0	0,8	1,7 *

* p < 0,05 (HDAC CU: Hemodiálisis acetato cuprofán).

Cambio de técnica

Diez pacientes previamente en biofiltración acetato AN 69 y tres horas fueron transferidos a AFB y tres horas por sesión con el mismo dializador (BIOAC → AFB) (tabla X). Se observa con el cambio de técnica de BIOAC a AFB un aumento significativo de los niveles de bicarbonato prediálisis ($20,6 \pm 3,3$ vs $22,2 \pm 3,6$, $p < 0,05$), así como disminución significativa de los niveles de β-2-M (49 ± 14 vs 44 ± 14 , $p < 0,05$), quizá en relación con un aumento en la eficacia de la diálisis y mayor transporte convectivo en AFB. Tanto el KTV como el PCR mejo-

ran al cambiar a los pacientes a esta última técnica. La tolerancia clínica mejora en AFB, aunque no significativamente, desapareciendo los vómitos y reduciéndose a la mitad el número de pacientes que presentaron algún episodio de hipotensión, a pesar de una ganancia de peso interdiálisis superior en AFB respecto a los datos obtenidos previamente en BIOAC.

Comparación entre diferentes técnicas con AN 69

Los niveles de BUN, KTV y PCR en pacientes en tratamiento con AN 69 con las diversas técnicas utilizadas se encuentran en la tabla XI, comparando en-

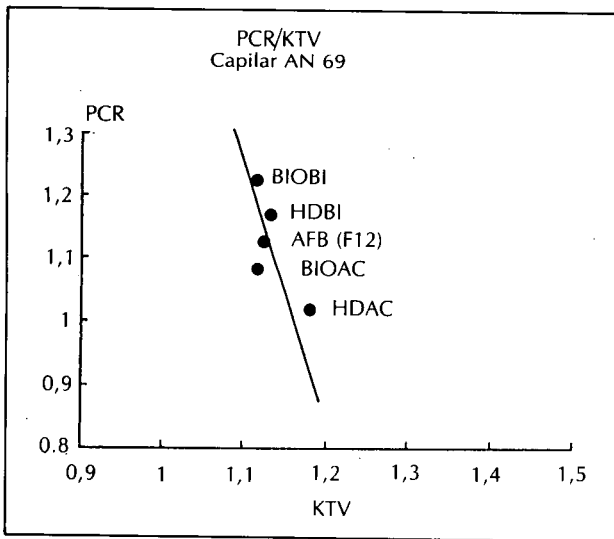


Fig. 4.—KTV-PCR en las diferentes técnicas de depuración con dializadores capilares de AN 69, a igualdad de flujo sanguíneo.

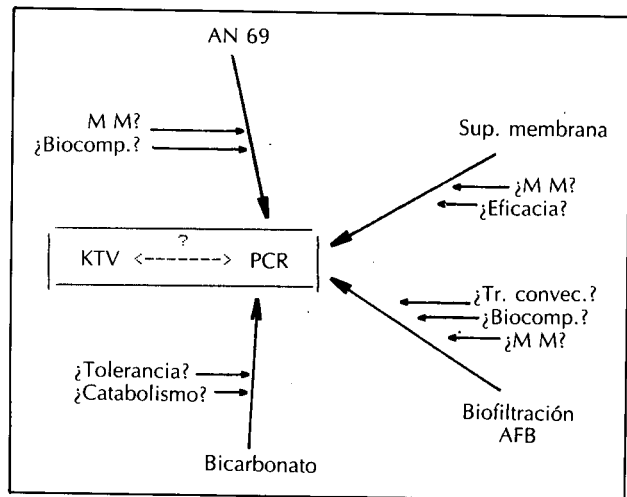


Fig. 5.—Hipótesis: posibles factores moduladores del PCR.

Tabla XI. Comparación. Técnicas. Capilar AN 69

	HDAC vs HDBI		BIOAC vs BIOBI		HDAC vs BIOAC		BIOAC vs AFB	
BUN	71 ± 14	79 ± 22	80 ± 15	86 ± 13	71 ± 14	80 ± 15 *	80 ± 15	75 ± 14
TAC	49 ± 9	52 ± 14	55 ± 12	59 ± 8	48 ± 9	55 ± 12 *	54 ± 12	50 ± 11
KTV	1,18 ± 0,2	1,13 ± 0,2	1,02 ± 0,2	1,11 ± 0,3	1,18 ± 0,2	1,02 ± 0,2	1,02 ± 0,2	1,12 ± 0,2
PCR	1,02 ± 0,2	1,17 ± 0,3	1,06 ± 0,2	1,22 ± 0,2	1,02 ± 0,2	1,06 ± 0,2	1,06 ± 0,2	1,12 ± 0,2
n	16	19	80	5	16	80	80	20

* p < 0,05.

tre sí los resultados según el baño de diálisis y la técnica de depuración utilizada.

Como ya se ha mencionado previamente, los pacientes que se encuentran en técnicas con baño de bicarbonato, tanto en hemodiálisis como en biofiltración, mantienen niveles de BUN prediálisis superiores a los de los pacientes mantenidos en cualquiera de las técnicas con baño de acetato. Igualmente, el nivel medio de PCR es superior en pacientes con baño de bicarbonato que con baño de acetato, sin cambios valorables en el KTV. Por tanto, pues, la presencia de bicarbonato en el baño parece proporcionar un mayor PCR que el de los pacientes con baño de acetato.

De la misma manera, los pacientes en técnica de biofiltración con baño de acetato mantienen niveles de PCR superiores a los obtenidos con hemodiálisis y baño de acetato, a pesar de presentar estos últimos un KTV más elevado, pudiendo representar una mejoría nutricional la utilización de técnicas de hemodiafiltración.

En la última parte de la tabla XI vienen descritos los mismos parámetros comparativos entre biofiltración acetato y AFB, mejorando en esta última técnica tanto el KTV como el PCR, si bien no alcanzan estas variaciones significación estadística.

Sintomatología articular. β -2-microglobulina VCN

La presencia y evolución de las artralgias vienen reflejadas en la tabla XII. Antes de iniciar tratamiento con membrana de AN 69, 34 de los 160 pacientes (21 %) presentaban artralgias de localización variable, preferentemente en hombros y rodillas. De este grupo de pacientes, seis (18 %) notaron mejoría o desaparición de sus artralgias después de cambio de membrana a AN 69. Esta mejoría fue significativa (p < 0,05), remitiendo fundamentalmente la sintomatología a nivel de hombro y rodillas.

Los niveles de β -2-microglobulina descendieron significativamente con el cambio de membrana de cuprofán a AN 69 (tabla XII) en todos los pacientes estudiados, independientemente de la técnica utilizada (58,2 ± 12 vs 36,8 ± 10 mg/l, p < 0,01). Además, como ya se ha mencionado previamente (ta-

bla X), los niveles de β -2-microglobulina descendieron también de forma significativa con el cambio de técnica BIOAC a AFB (49 ± 14 vs 44 ± 14, p < 0,05), en ambos casos con la misma membrana de AN 69, probablemente en relación con el aumento de transporte convectivo en técnica de AFB respecto a biofiltración convencional.

La velocidad de conducción nerviosa en nervio peroneo no varió con el cambio de membrana en ninguna de las técnicas (tabla XII). En este grupo de pacientes fueron excluidos los diabéticos.

Tensión arterial

No hubo cambios valorables en las cifras tensionales del total de pacientes con cuprofán respecto a las cifras objetivadas durante HD con AN 69 (TAS prediálisis 146 ± 21 vs 141 ± 21 mmHg, respectivamente) (TAD prediálisis 81 ± 11 vs 80 ± 12 mmHg, respectivamente). Sin embargo, hubo descenso significativo de la TA sistólica prediálisis en los pacientes que cambiaron de HD cuprofán a biofiltración acetato AN 69 (141 ± 21 vs 132 ± 22 mmHg, p < 0,05, n = 28), quizá en relación con un adecuado ajuste del balance hidrosalino en biofiltración. El sodio en plasma era superponible, así como la ganancia de peso interdialisis y la dosis de hipotensores, tanto en

Tabla XII. Sintomatología articular. Nivel β -2-microglobulina. VCN. Artralgias

	Pre AN 69	AN 69
Incidencia	34/160 (21 %)	28/160 (18 %) *
Localización:		
Hombros	13/34 (38 %)	11/34 (32 %)
Rodillas	11/34 (32 %)	9/34 (26 %)
Generalizadas	5/34 (15 %)	4/34 (12 %)
C. cervical	4/34 (12 %)	3/34 (9 %)
Caderas	4/34 (12 %)	4/34 (12 %)
No especif.	7/34 (21 %)	7/34 (21 %)
	Cuprofán	AN 69
Nivel β -2-M (mg/l) (n = 21).	56,8 ± 23,5	37,3 ± 18,1 **
VCN (m/seg) (n = 14) ...	42,8 ± 6,9	42,1 ± 10,7 NS

* p < 0,05. ** p < 0,01.

el protocolo base como durante la utilización de membrana de AN 69, llamando la atención el elevado porcentaje de pacientes en tratamiento hipotensor durante todo el estudio (40 %), tanto antes como durante AN 69. El índice cardiorácico (ICT) no varió con el cambio de técnica ni de membrana ($0,52 \pm 0,07$ en protocolo base vs $0,50 \pm 0,06$ en AN 69).

Tolerancia clínica en diálisis

La tolerancia clínica a la sesión de diálisis viene representada en la tabla XIII. Los datos expresan el porcentaje de sesiones en las que aparecen cefaleas, vómitos, calambres o hipotensión sintomáticas.

Existe mayor incidencia estadísticamente significativa de episodios de hipotensión en hemodiálisis con baño de acetato, independientemente del tipo de membrana (15-21 %), en relación a los episodios aparecidos con técnicas de hemodiálisis con baño de bicarbonato, AFB y biofiltración, aun cuando esta última fuera realizada con baño de acetato. Igualmente hubo mayor incidencia global de vómitos en técnicas de hemodiálisis con baño de acetato. La aparición de cefalea en diálisis fue significativamente menos frecuente en técnicas de biofiltración que en hemodiálisis. La tolerancia global en AFB puede al menos ser considerada superponible a la obtenida con hemodiálisis y baño de bicarbonato.

Discusión, comentarios y conclusiones

La utilización de membranas de AN 69 en diversas técnicas de diálisis es conocida desde hace varios años. La aparición de la hemodiafiltración (HDF), combinando simultáneamente transporte difusivo y convectivo con membranas de alta permeabilidad, tuvo como objetivos el aumentar la eliminación de medias moléculas y otros solutos de elevado peso molecular, manteniendo una suficiente depuración de pequeñas moléculas en menos tiempo de diálisis y una buena tolerancia al procedimiento²⁵⁻²⁷. La biofiltración^{18, 28, 35} constituye una simplificación de la HDF y ha demostrado ser una técnica válida de

depuración, consiguiendo una buena corrección de la acidosis, buena estabilidad hemodinámica y mejor tolerancia clínica que la hemodiálisis convencional con baño de acetato. Más recientemente, el desarrollo de la AFB por Bene en 1985¹⁹ viene a plantear un concepto nuevo de desaparición del buffer del baño, combinando simultáneamente un elevado transporte difusivo y convectivo con la posibilidad de modular individualmente, entre otros, el balance de sodio y el nivel de bicarbonato en los pacientes gracias a la técnica utilizada.

Los trabajos publicados hasta la actualidad sobre los resultados de utilización de AN 69 en diversas técnicas de diálisis están referidos fundamentalmente a la valoración de niveles de diferentes solutos, estudio del equilibrio ácido-base y tolerancia clínica con técnicas de biofiltración, y más referidos a los resultados de depuración de β -2-microglobulina y a la baja incidencia de síndrome de túnel carpiano y amiloidosis con este tipo de membrana^{14, 21}.

Desde la descripción del modelo cinético de la urea⁹⁻¹² se han publicado varios trabajos basados en este estudio realizados con membranas especiales, fundamentalmente en técnicas de hemodiálisis corta. Sin embargo, son escasos los datos sobre los resultados de cinética de la urea con membranas de AN 69 y en técnicas de biofiltración. Es por ello que, en parte, se realizó este trabajo retrospectivo para evaluar los resultados clínicos, analíticos y cinéticos de la membrana de AN 69, así como las posibles variaciones con las distintas técnicas utilizadas.

El concepto sobre el fenómeno de la biocompatibilidad ha ido variando a lo largo del tiempo. Desde la descripción de los primeros datos sobre activación del complemento, hipoxia y leucopenia en hemodiálisis con baño de acetato y membrana de cuprofán se han ido añadiendo otra serie de aspectos, tales como la génesis de interleukina 1, beta-tromboglobulina, leucotrienos, β -2-microglobulina, etc.^{15-17, 38, 39}, que hacen que en el momento actual no sólo pueda hablarse de fenómenos precoces de bioincompatibilidad, sino también tardíos a largo plazo, como podría ser quizá la amiloidosis. La membrana de AN 69 constituye en este momento uno de los prototipos de membrana biocompatible y con elevada capacidad de depuración de β -2-microglobulina^{29, 36, 37}; de

Tabla XIII. Tolerancia (% episodios)

	Calambres	Cefalea	Vómitos	Hipotensión
HDAC CU	10,2 *	6,1	7,6 *	14,9 *
HDAC AN 69	1,4	8,9	8,0 *	20,7 *
HDBI AN 69	3,2	5,5	0,0	7,1
BIOAC AN 69	4,9	1,7 *	2,6	6,9
AFB AN 69	3,5	1,0 *	1,0	8,7

* $p < 0,05$ respecto a las otras técnicas.

ahí que pueda plantearse su utilización a largo plazo para evitar estas complicaciones.

La descripción, por otro lado, del fenómeno de retrofiltración con estímulo de endotoxinas sobre los monocitos, observado fundamentalmente en técnicas de hemodiálisis con baño de bicarbonato y membranas de alta permeabilidad³⁰⁻³², difícilmente sería observado en hemodiafiltración debido al elevado transporte convectivo realizado con estas técnicas.

Desde el punto de vista teórico, la utilización, pues, de membranas biocompatibles de elevada permeabilidad hidráulica y técnicas como la biofiltración, que permitan modular individualmente el balance de sodio y otros solutos, debería constituir un método adecuado de tratamiento de la uremia, todo ello con buena tolerancia clínica, buena corrección de la acidosis y corta duración del procedimiento.

En el análisis de los datos recogidos de este estudio multicéntrico con membranas de AN 69 se comprueba que los niveles prediálisis de pequeñas moléculas son suficientes para garantizar una correcta depuración en tres horas y no difieren significativamente de los obtenidos con hemodiálisis convencional con cuprofán en cuatro horas. No se han objetivado tampoco cambios en metabolismo lipídico, parámetros nutricionales, metabolismo calcio-fósforo ni grado de anemia con el cambio de membrana de cuprofán a AN 69 y reducción del tiempo de diálisis, si bien el período de seguimiento no es suficientemente prolongado con esta última membrana. Tampoco sufrió modificaciones valorables la TA en los pacientes al cambiar de membrana, sorprendiendo, sin embargo, que hay una elevada administración de hipotensores tanto durante el protocolo base como durante el protocolo de estudio (39 vs 41 %).

En recientes publicaciones^{24, 33} parece que el PCR sería uno de los marcadores más importantes sobre la morbilidad de los pacientes siempre que se mantenga un KTV adecuado, habiendo perdido, al menos en parte, el nivel de BUN prediálisis el papel preponderante de marcador de control de depuración en diálisis.

En trabajos previos de Zuchelli²⁸, la técnica de biofiltración parece proporcionar un PCR más elevado que la hemodiálisis convencional para un KTV similar, y más recientemente Lindsay²⁴ atribuye al tipo de membrana, concretamente AN 69, un importante papel en el control del PCR. En este sentido, para un KTV adecuado las membranas de AN 69 proporcionarían un mayor PCR que las membranas de cuprofán y, por tanto, un mejor estado nutricional. La elevada depuración de medias moléculas y la biocompatibilidad del AN 69 podrían de alguna manera jugar un gran papel en mejorar la tasa de catabolismo proteico en estos casos. Parece, a la vista de estos datos, que los factores técnica y membrana de alguna manera podrían modular el PCR y estado nutricional de los pacientes.

Nuestros datos preliminares estarían, en principio, de acuerdo con dichos hallazgos: mejor PCR en AN 69 y técnicas de biofiltración que en hemodiálisis convencional con membrana de cuprofán. Pero, además, nuestros datos sugieren que la presencia de acetato en el baño de diálisis proporciona un PCR menor que las técnicas realizadas con baño de bicarbonato, sugiriendo un posible papel catabólico del acetato o una mejor tolerancia clínica con bicarbonato, con mejoría del apetito y del estado nutricional. Este último dato sobre el papel del bicarbonato lo hemos podido observar tanto en hemodiálisis como en técnicas de biofiltración. En la figura 4 se resumen los datos de KTV y PCR en diferentes técnicas, utilizando capilares de AN 69 de 1,3 y 1,7 m², excepto en AFB, en que el dializador utilizado en todos los casos fue capilar de 1,3 m². El flujo sanguíneo medio (QS) utilizado en todas las técnicas fue similar. Del análisis de los resultados de esta figura se desprende que el mayor PCR se obtendría con técnicas de biofiltración con baño de bicarbonato, siendo el menor PCR el proporcionado por hemodiálisis con baño de acetato para un KTV similar.

De los resultados de este estudio multicéntrico se podría concluir que:

- Existe una elevada utilización de la técnica de biofiltración y AFB en los pacientes dializados con membranas de AN 69. Dentro de ellas, la utilización de fibras capilares es mucho más frecuente que la de dializadores de placas.

- Con membranas de AN 69, en todas las técnicas estudiadas se consigue una depuración de pequeñas moléculas en tres horas al menos similar a la obtenida con membranas de cuprofán en cuatro horas tan sólo con un moderado aumento del flujo sanguíneo durante la diálisis. El nivel de BUN prediálisis y el TAC BUN son ligeramente inferiores durante diálisis con AN 69 a pesar de acortar el tiempo de tratamiento.

- La técnica de biofiltración acetato con membrana de AN 69 supera en eficacia, tolerancia y corrección de la acidosis significativamente a la hemodiálisis con membrana de cuprofán y baño de acetato, constituyendo, pues, una buena alternativa a esta última.

- Dentro de las técnicas de biofiltración, la AFB consigue una mejor depuración de pequeñas moléculas, menores niveles de β -2-M, mejor corrección de la acidosis y mejor tolerancia clínica que la biofiltración convencional con baño de acetato.

- Estudiando el modelo cinético de la urea se observa un aumento del KTV, y más aún del PCR, cuando se utilizan membranas de AN 69 en vez de cuprofán. El PCR es superior, además, si se utilizan técnicas de biofiltración y hemodiálisis con baño de bicarbonato, y membranas de gran superficie. Por tanto, el tipo de membrana y la técnica de diálisis

parecen condicionar el estado nutricional de los pacientes.

— El descenso significativo de los niveles de β -2-M con membranas de AN 69 podría justificar la utilización de esta membrana en un intento de evitar la aparición de la amiloidosis en diálisis.

— El hallazgo de una mejoría de las artralgias con la utilización de AN 69 podría ser otro dato importante en la elección de la membrana, si bien la relación de la mejoría del dolor articular con los niveles séricos de β -2-M no está bien establecida.

Como hipótesis final (fig. 5), quizá la eliminación de medias moléculas y β -2-microglobulina a través de la membrana de AN 69, fundamentalmente por transporte convectivo, más aún en técnicas de biofiltración, la biocompatibilidad de la membrana de AN 69 y la presencia de bicarbonato o la desaparición del acetato en el baño de diálisis pueden ser factores que podrían mejorar la tolerancia a la diálisis, evitar los efectos secundarios de la bioincompatibilidad a corto y largo plazo, prevenir la aparición de amiloidosis, etc., mejorando con todo ello el bienestar de los pacientes y contribuyendo a su mejor estado nutricional, factor condicionante, al menos en parte, de la morbilidad y mortalidad a largo plazo.

No obstante, de este estudio no pueden obtenerse conclusiones definitivas en algunos aspectos, sino sólo aproximaciones, ya que el número de casos no es suficiente en determinadas técnicas de depuración para demostrar estadísticamente diferencias entre ellas, siendo, por tanto, deseable la ampliación de datos mediante un estudio prospectivo controlado con suficiente número de casos para confirmar estas hipótesis.

Agradecimientos

A Rosario Madero, adjunto del Servicio de Bioestadística del Hospital La Paz, de Madrid, por la realización del estudio estadístico de este trabajo. A Hospital, S. A., por su colaboración en la recogida de datos y ayuda en este estudio.

Bibliografía

- Babb AL, Popovich RP, Christopher TG y Scribner BH: The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 17:81, 1971.
- Babb AL, Strand MJ, Uvelli DA, Milutinovic J y Scribner BH: Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index. *Kidney Int* 2 (suppl. 2):S23, 1975.
- Lindsay RM y Henderson LW: Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 33 (suppl. 24):S92, 1988.
- Cambi V, Garini G, Savazzi G, Arisi L, David S, Zanelli P, Bono F y Gardini F: Short dialysis. *Proc EDTA* 20:111, 1983.
- Botella J, Sanz Moreno C, Sanz D, Fernández J, Fernández Girón F, Armada E y Baamonde E: Depuración sanguínea ultracorta. Ciento cincuenta minutos, siete horas y media por semana. Un año de experiencia con la técnica de dos cámaras. *Nefrología* (supl. 1):59, 1989.
- Ronco C, Fabris A, Brendolan A, Feriani M, Chiaramonte S, Milan M, Del'Aquila R, Biasoli S, Pisani E y La Greca G: High flux haemodialysis with 1.5 m² modified cuprammonium rayon membrane: Technical and clinical evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 3:440, 1988.
- Collins A, Ilstrup K y Hanson G: Rapid high efficiency hemodialysis. *Artif Organs* 10:185, 1986.
- Luño J, Ahijado F, G de Vinuesa MS, Junco E, Pérez R, Valderrábano F, Martínez MT y Rengel M: Nueva perspectiva en el tratamiento con diálisis: hemodiálisis rápida de alta eficacia. *Nefrología* 9 (supl. 1):60, 1989.
- Sargent JA y Gotch FA: Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int* 18 (supl. 10):S2, 1980.
- Lowrie EG y Teehan BP: Principles of prescribing dialysis therapy: Implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 23 (supl. 13):S113, 1983.
- Gotch FA y Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28:526, 1985.
- Henderson LW: Of time TAC urea, and treatment schedules. *Kidney Int* 33 (suppl. 24):S105, 1988.
- Gotch FA: Dialysis of the future. *Kidney Int* 33 (suppl. 24):100, 1988.
- Campistol JM: Patogenia de la amiloidosis asociada a hemodiálisis. *Nefrología* 8:297, 1988.
- Kleinman KS y Coburn JW: Amyloid syndromes associated with hemodialysis. Editorial Review. *Kidney Int* 35:567, 1989.
- Shaldon S, Koch KM, Bingel M, Lonnemann G y Dinarello ChA: Interleukin-1 and its relation to biocompatibility in hemodialysis. *Nefrología* 7 (supl. 3):21, 1987.
- Haefner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Cianconi C, Bacle F, Delons S y Kazatchkine MD: In vivo induction of Interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int* 35:1212, 1989.
- Zucchelli P, Santoro A, Fusaroli M y Borghi M: Biofiltration in uremia. *Kidney Int* 33 (suppl. 24):S141, 1988.
- Bene B, Beruard M, Perrone B y Simon P: Simultaneous dialysis and filtration with buffer-free dialysate. *Blood Purification* 2:217, 1985.
- Man NK, Cianconi C, Perrone B, Chauveau P y Jehenne G: Renal biofiltration. *ASAIO Transactions* 35:8, 1989.
- Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Roujouleh H y Melin JP: Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane used in patients undergoing long term hemodialysis. *Arthritis Rheum* 29:1210, 1986.
- Martín Malo A: ¿Está justificado el empleo significativo de «membranas especiales»? *Nefrología* 8:98, 1988.
- Quereda C: ¿Está justificado el empleo significativo de «membranas especiales»? *Nefrología* 8:101, 1988.
- Lindsay RM y Spanner E: A Hypothesis: The protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 13:382, 1989.
- Schmidt M: Hemodiafiltration. In *Hemodiafiltration*. Ed Bergstrom LW, Quellhorst EA, Baldamus CA y Lysaght MJ, pp. 266-301 (Springer Verlag, 1986).
- Leber HV, Wizemann V y Techer F: Simultaneous hemofiltration hemodialysis: short and long-term tolerance. Introduction of a system for automatic fluid replacement. *Artif Organs* 4:108, 1980.
- Surian M, Malberti F, Corradi B, Orlandini G, Varini E, Colussi G y Minetti L: Adequacy of hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 4:32, 1989.
- Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G, Degli E, Sturani A y Capecci V: Biofiltration in Uremia. Preliminary observations. *Blood Purification* 2:187, 1984.
- Junco E, Franco A, Luño J, Pérez R, Robles R, Rengel M, Caballero A, Niembro E, Madero R y Valderrábano F: Beta-2-microglobulina en hemodiálisis. Valoración de diferentes técnicas y membranas. En *Amiloidosis y hemodiálisis*. Ed Hospital, pág. 143, 1989.

30. Schmidt M, Baldamus CA y Schoeppe W: Backfiltration in hemodialyzers with highly permeable membranes. *Blood Purification* 2:108, 1984.
31. Ronco C: Backfiltration: a controversial issue in modern dialysis. *Int J of Artif Organs* 11:69, 1988.
32. Man NK, Ciancioni C, Faivre JM, Diab N, London G, Maret J y Wambergue FP: Dialysis-associated adverse reactions with high-flux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate. *Contr Nephrol* 62:24, 1988.
33. Acchiardo SR, Moore LW y Latour PA: Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 24 (suppl. 16):S199, 1983.
34. García García M y Vallés M: Informe anual del registro de pacientes en diálisis y trasplante en España (1986). *Nefrología* 8 (supl. 1):1, 1989.
35. Zucchelli P, Santoro A y Spongano M: Biofiltration, hemodialysis and hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 71:22, 1989.
36. Zingraff J, Beyne P, Ureña P, Uzan M, Nguyen Khoa Man, Descamps-Latscha B y Drüeke T: Influence of hemodialysis membranes on beta-2-microglobulin kinetics: In vivo and in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant* 3:284, 1988.
37. Flöge J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM y Shaldon S: Beta-2-microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1:223, 1987.
38. Martín Malo A, Velasco F, Castillo D, Andrés E, Pérez E, Torres A y Aljama P: Efectos de la biocompatibilidad de las membranas sobre la función plaquetaria. *Nefrología* 7 (supl. 3):72, 1987.
39. Sánchez Crespo M, Fernández-Gallardo S, Nieto ML y Hernando L: Los polimorfonucleares humanos generan leucotrieno B4 y PAF-aceter en presencia de las membranas de hemodiálisis. *Nefrología* 7 (supl. 3):59, 1987.