

## CAPITULO V

# Valoración clínica de las diferentes categorías de membranas

A. L. Martín de Francisco

Hospital de Valdecilla. Santander

### INTRODUCCION

Cerca de medio millón de personas en el mundo se someten a hemodiálisis. Ello significa que tres veces por semana su sangre contacta con materiales, aparatos y sistemas extraños al organismo. La capacidad de esos materiales de producir respuesta clínica en los pacientes es lo que llamamos biocompatibilidad. Se trata de una respuesta inflamatoria que cuando es escasa y bien tolerada convierte al material en biocompatible, pero que cuando es intensa puede producir alteraciones.

Dentro del procedimiento de hemodiálisis hemos de contemplar diferentes aspectos en este tema:

- 1) Biocompatibilidad de la solución de diálisis: concentración de sodio, acetato o bicarbonato, etc.
- 2) Del procedimiento dialítico: intermitente, continuo, secuencial.
- 3) De otros componentes: líneas de sangre, acceso vascular.
- 4) Del esterilizante: óxido de etileno, rayos gamma...
- 5) Del reúso: manual o automático.
- 6) Del procedimiento de esterilización: formol, hipoclorito, etc.
- 7) De los materiales residuales del procedimiento de fabricación.
- 8) Pero lo más importante es la interacción entre la sangre y las membranas de diálisis, que es el tema al que nos vamos a referir.

### Tipos de membranas de diálisis

En el mercado existen más de 200 membranas diferentes. Podemos agruparlas fundamentalmente en tres grupos:

1. Celulósicas: el ejemplo es el cuprofán, que se obtiene de celulosa purificada (fibras de algodón).

2. Celulósicas modificadas, como el acetato de celulosa o el hemofán, en las que la estructura polisacárida se modifica por el reemplazamiento de diferentes radicales, con pequeños cambios en las características de las membranas.

3. Sintéticas: se caracterizan por menor intensidad de las interacciones sangre/membrana. Se distinguen dos tipos según sus características:

- Hidrofílicas: policarbonato, etilvinilalcohol.
- Hidrofóbicas: polisulfona, poliamida, polimetilmetacrilado, poliacrilonitrilo (PAN). Son más porosas, con mayor ultrafiltración, y lo más importante es que absorben proteínas a su pared, lo que permite, aunque activen el complemento como el PAN, ser biocompatibles, ya que absorben a su pared los productos de activación.

### Distribución de las membranas de diálisis

En 1991, el 71% de los pacientes eran tratados con membranas de diálisis, de las que un 83% eran celulósicas<sup>1</sup>. Estos datos deben ser lógicamente analizados considerando la reutilización de las membranas de hemodiálisis, que es muy elevada en los Estados Unidos. La distribución es la siguiente:

	Hemodiálisis		DPCA	Trasplante
	% total	M. celulósicas/ M. sintéticas (%)		
Japón .....	93,6	75/25	4,9	1,5
Europa .....	60,3	81/19	9,2	30,5
EEUU .....	65,3	95/5	12,7	22
Total .....	71	83/17	9,3	19,7
España (94)....	56	77/23	6	39

### Membranas de diálisis y evolución clínica. Razones para la confusión

Existen múltiples publicaciones respecto a las membranas de diálisis, pero la mayoría se refieren a estudios agudos, efectos adversos, problemas económicos y raramente nos encontramos con publicaciones que se refieran a los efectos de las diferentes membranas sobre la morbilidad y mortalidad.

En un reciente editorial<sup>2</sup> se señalan las razones por las que no se ha profundizado suficientemente en el efecto de las membranas de diálisis en la evolución clínica. Resumidas, son las siguientes:

- 1) La mayoría de las publicaciones son *abstracts*.
- 2) La mayoría de las publicaciones se refieren a ensayos a corto plazo.
- 3) En los estudios retrospectivos se mezclan períodos en los que, salvo la membrana, se han introducido cambios respecto a la duración de la diálisis, la cantidad de KT/V, control volumétrico de ultrafiltración, la eritropoyetina..., que pueden afectar los resultados.
- 4) Es muy difícil mantener el tratamiento con una membrana durante 5-10 años sin cambiar la misma en ningún momento.
- 5) Existen al mismo tiempo aspectos no cuantificables, pero que modifican el resultado final como cambios en el *staff*, disminución del interés en este tema, etc.

Revisaremos a continuación las diferentes aportaciones que relacionan las diferentes membranas con la evolución clínica.

## MEMBRANAS Y EVOLUCION CLINICA

### Enfermedad ósea amiloide

Se trata de un proceso que asocia síndrome del túnel carpiano, artropatía difusa, lesiones óseas líticas, fracturas patológicas con inflamación y tendinitis. Se produce por el depósito de fibrillas amiloides de polímeros de beta-2-microglobulina.

Esta enfermedad se ha encontrado en pocos pacientes antes del inicio de hemodiálisis<sup>3,4</sup> y también en pocos pacientes durante el tratamiento con diálisis peritoneal<sup>5,6</sup>. Existe una evidencia cada vez mayor que responsabiliza a la bioincompatibilidad de las membranas de hemodiálisis, que produce una morbilidad importante en el paciente en tratamiento con hemodiálisis durante largo tiempo. Se trata de estudios retrospectivos por las dificultades comentadas anteriormente. Está claro que la inciden-

cia de esta complicación aumenta con la duración de la diálisis y la edad de los pacientes.

Muchos estudios han encontrado una elevación en la incidencia de esta enfermedad en pacientes dializados con membranas celulósicas, en algunos casos con diferencias no significativas y en otros con diferencias claramente significativas. A continuación se dan unas citas bibliográficas necesarias para conocer el estado actual de este tema.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS MÁS IMPORTANTES QUE IMPLICAN A LAS MEMBRANAS CELULOSICAS EN LA ENFERMEDAD OSEA AMILOIDE:

#### A) *Biológicas*

Zaoui P<sup>7</sup> y Memoli<sup>8</sup>. Son dos estudios *in vivo* en los que los pacientes fueron dializados prospectivamente con membranas biocompatibles de polimetilmetacrilato y bioincompatibles de cuprofán, demostrando un aumento pequeño (20%), pero estadísticamente significativo en la producción de beta-2-microglobulina por células mononucleares en los pacientes que fueron dializados de forma crónica con el cuprofán.

Floege<sup>9</sup>. Usando  $\beta_2$ -microglobulina marcada con yodo 131, encuentran que en pacientes dializados con cuprofán existe una velocidad de síntesis de  $\beta_2$ -microglobulina 25% más alta que en aquellos dializados con membrana biocompatible, aunque la diferencia, debido al escaso número de casos no fue significativa.

D. Raimundo<sup>10</sup>. Pacientes dializados con membranas biocompatibles de alto flujo tienen unos niveles plasmáticos prehemodiálisis de beta-2-microglobulina 30% más bajos que los pacientes dializados con membrana de cuprofán. Es decir, que los pacientes dializados con esta última fibra están crónicamente expuestos a altos niveles de beta-2-microglobulina.

#### B) *Clínicas*

Van Ypersele<sup>11</sup> comparó 106 pacientes en cuprofán y 115 pacientes en poliacrilonitrilo (AN69) durante un intervalo de tiempo de 113 y 95 meses, respectivamente. No observó diferencia en la incidencia del síndrome del túnel carpiano, pero observó una diferencia significativamente más alta en la incidencia de quistes óseos entre 5 y 15 años. La diálisis con AN69 no prevenía la amiloidosis por beta-2-microglobulina, pero sí posponía la aparición de los

quistes óseos. El riesgo relativo de desarrollo de quistes óseos fue 5,59 veces más alto con el cuprofán que con la diálisis con AN69. La diferencia en el riesgo relativo fue claramente más alta en el paciente mayor. Por ejemplo, un paciente de 60 años dializado con cuprofán tiene 10 veces más de riesgos de desarrollar la enfermedad que un paciente similar, pero en membrana de poliacrilonitrilo.

Chanard<sup>13</sup> comparó un grupo de 11 pacientes operados por el síndrome del túnel carpiano con un grupo control de 13 pacientes sin síndrome del túnel carpiano, ambos dializados por diez años y medio. Los pacientes operados habían pasado mucho más tiempo con membranas de cuprofán y menos tiempo con la membrana de AN69 que los pacientes control. Chanard, de nuevo<sup>14</sup>, examinó la incidencia del síndrome del túnel carpiano intervenido en dos grupos de 31 y 54 pacientes tratados respectivamente con AN69 y cuprofán con un intervalo de tiempo de 5,7 años. La incidencia fue significativamente más alta en el grupo de cuprofán que en el grupo de AN69.

Miura<sup>15</sup> estudió 30 pacientes dializados al menos 10 años en cuprofán y AN69. Los 12 pacientes con quistes óseos habían recibido más diálisis con cuprofán y menos diálisis con AN69 que los 18 pacientes sin quistes.

Todas estas publicaciones coinciden en señalar los factores patogénicos en el desarrollo de la enfermedad amiloide:

a) Las membranas celulósicas producen un aumento en la síntesis y liberación de beta-2-microglobulina por la población mononuclear.

2) Las membranas celulósicas producen liberación de proteasas que favorecen la polimerización de la beta-2-microglobulina en amiloide.

3) Las membranas celulósicas de bajo flujo no absorben ni aclaran la beta-2-microglobulina de la circulación.

Las membranas biocompatibles favorecen el mantenimiento de la función renal residual y de la excreción endógena de beta-2-microglobulina.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS MÁS IMPORTANTES QUE NO ENCUENTRAN DIFERENCIAS ENTRE LAS DIFERENTES MEMBRANAS QUE EXPLIQUEN LA ENFERMEDAD OSEA AMILOIDE:**

**A) Biológicas**

Con beta-2-microglobulina marcada con yodo 131 y con escaso número de pacientes, otros trabajos no han demostrado una marcada diferencia en la velocidad de síntesis de beta-2-microglobulina<sup>16,17</sup>.

**B) Clínicas**

Bruner<sup>18</sup> concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de quistes óseos periarticulares en pacientes dializándose 9 años o más con AN69 o membrana cellisca, aunque el hecho de que un 30% de los pacientes no urémicos presenten estos quistes abre ciertas dudas sobre este trabajo.

Kessle<sup>19</sup> estudia 171 pacientes en hemodiálisis durante más de 10 años, concluyendo que la artropatía asociada a la diálisis no fue significativamente menos prevalente en 15 pacientes tratados con AN69 que en 95 dializados con membrana de cuprofán.

En resumen:

Parece razonable defender que la relación de la hemodiálisis con las membranas celulósicas en el desarrollo de la enfermedad ósea amiloide se debe a una combinación de un aumento en la síntesis, una ausencia en la extracción y unas condiciones que favorecen la polimerización de la beta-2-microglobulina.

**MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES EN HEMODIALISIS**

No existen estudios randomizados sobre este tema. Destacaremos los siguientes estudios clínicos:

**a) Estudios que apuntan a una menor morbilidad con membranas sintéticas**

Chanard<sup>20</sup> estudia dos grupos de 31 pacientes dializados con cuprofán y con PAN, encontrando un número de hospitalizaciones significativamente más altos para el grupo de cuprofán (6 días por paciente al año) que en el grupo de PAN (2 días por paciente al año).

Hornberger<sup>21</sup> estudia 107 pacientes que fueron tratados con polisulfona de alto flujo, que los compara con 146 tratados con celulosas no sustituidas. De los 80 pacientes que murieron durante el período de estudio, 69 se encontraban en el grupo de diálisis convencional con celulosa no sustituida y 11 en el grupo de alto flujo, aunque el KT/V en el grupo de alto flujo era de 1,14 versus 1,04 en el grupo convencional. La mortalidad predicha anual en el grupo de alto flujo fue de 9 y 20% en el grupo convencional.

En estudios realizados por Lowrie<sup>22</sup>, incluyendo más de 340 unidades de diálisis de los EEUU, encontró que el término medio de mortalidad fue inferior en aquellos que usaban también polisulfona.

Hakim<sup>23</sup> analiza el riesgo relativo de mortalidad

entre diferentes tipos de membranas con 1.338 pacientes, todos ellos con bicarbonato. El riesgo relativo de muerte se analizó para cuprofán, sintéticas biocompatibles de alto flujo (polisulfona y PAN) y bajo flujo semisintéticas (hemofán, diacetato de celulosa). El riesgo relativo de mortalidad fue significativamente más alto en los pacientes dializados con membranas celulósicas, mientras que no existían diferencias entre las sintéticas y semisintéticas de alto o bajo flujo, sugiriendo que al menos en parte este efecto es debido a la biocompatibilidad.

Hakim<sup>24</sup> incrementa el KT/V de 0,8 a 1,2 y la membrana fue cambiada de celulosa a sintética. La mortalidad anual se redujo desde el 20 al 9%. En una reciente comunicación el Congreso Americano de San Diego en noviembre de 1995, este mismo autor estudia una serie de 4.055 pacientes en hemodiálisis durante más de un año, comparando membranas celulósicas y sintéticas (agrupa sintéticas y semisintéticas). El riesgo de muerte por infección o por enfermedad coronaria fue significativamente inferior en las sintéticas.

En resumen, parece ser que las características de biocompatibilidad de las membranas son importantes para explicar las diferencias en la mortalidad demostradas en estos estudios independientes.

#### b) Estudios que apuntan a una igual morbilidad con membranas sintéticas

El estudio español<sup>25</sup> incluye 638 pacientes clasificados en 6 grupos que agrupan celulosa no sustituida, polisulfona y AN69, con acetato o con bicarbonato en ambos grupos. No se encontraron diferencias en la morbilidad entre los 6 grupos a un año.

Levin<sup>26</sup> estudia 607 pacientes en los que la mortalidad ajustada fue del 15% anual en aquellos dializados con membranas de celulosa no sustituidas versus un 6% en aquellos con polisulfona. Sin embargo, datos más recientes del mismo grupo, incluyendo 997 pacientes, muestran que los riesgos relativos de mortalidad asociada con el uso de polisulfona versus el uso de celulosa no sustituida no demostraron una diferencia significativa ni para la muerte de causa cardiovascular ni otro tipo de muerte, pero, sin embargo, sí para la infección.

De Oreo<sup>28</sup> estudia la mortalidad de dos cohortes no contemporáneas, unos dializados con membrana de celulosa no sustituida y otros con polisulfona, cada grupo de 85 pacientes. La mortalidad al año y dos años en el grupo de celulosa fue del 14 y 26%,

respectivamente, mientras que en el de polisulfona fue del 10 y 17%.

El grupo de Tassin<sup>29</sup> reporta una mortalidad a los 10 años del 25% en 445 pacientes que se dializan con este tipo de membranas y diálisis con acetato con un KT/V de cerca de 1,8.

El grupo de Minneapolis<sup>30</sup>, usando acetato de celulosa con KT/V alrededor de 1,4, reporta también una baja mortalidad.

Bonomini<sup>31</sup>. Se trata de un estudio retrospectivo de 122 pacientes dializados en la misma unidad en los últimos 30 años, 64 con celulosa y 58 con sintética. Las curvas de supervivencia para ambos tipos de membrana no son estadísticamente diferentes: 68% a los 5 años y 51% a los 10 años. La morbilidad general medida por tiempo de hospitalización y por causas no fueron tampoco diferentes ni en cuanto a problemas cardiovascular ni infecciosos.

En resumen:

No está claro si el descenso de la mortalidad en los estudios retrospectivos en los que se cambia de una membrana de bajo flujo con activación del complemento a una membrana de alto flujo con poca activación del complemento se debe a la membrana propiamente dicha o al efecto de mayor capacidad de diálisis y de eliminación de toxinas. En cualquier caso, para algunos las características de biocompatibilidad de las membranas de alto flujo parecen jugar un papel importante en las diferencias de mortalidad.

El problema de la biocompatibilidad de las membranas de diálisis y su efecto a largo plazo en la morbilidad de los pacientes está sin resolverse por el momento. Es necesario randomizar los grupos al menos en estudios prospectivos que mantengan un mismo nivel de KTV y de albúmina sérica.

## INCIDENCIA DE INFECCION

La mortalidad de los pacientes en hemodiálisis relacionados con procesos infecciosos llega incluso a ser superior al 30%, con un rango estable medio entre un 15 y un 20%<sup>23</sup>. Aunque existen muchas razones para predisponer a ese tipo de infecciones como malnutrición, accesos repetidos a la fístula, sobrecarga de hierro..., hay evidencia de que la membrana de hemodiálisis puede jugar un papel importante en esta susceptibilidad al producir cambios en la función de los granulocitos con alteración de la función fagocítica de defensa contra la infección.

Existe una evidencia cada vez mayor, que la elección de la membrana de diálisis tiene un profundo efecto en la susceptibilidad a las infecciones. En particular, los pacientes en diálisis con membranas celulosas pueden tener funciones macrocíticas alteradas importantes

para la defensa contra la agresión bacteriana. Existen tres razones para soportar esta evidencia:

1. Los estudios que comparan la función fagocítica en el urémico versus el paciente en hemodiálisis y que comparan la función celular fagocítica durante la hemodiálisis crónica.

2. Los estudios que comparan los cambios intradialíticos en la función granulocítica con diferentes membranas.

3. Los estudios que comparan la morbimortalidad relacionada con las diferentes membranas de diálisis respecto a las infecciones.

En lo que respecta a este último punto hay que decir que existen muy pocos estudios con control prospectivo comparando la evolución de las infecciones en relación a las membranas.

Los estudios que analizan el efecto de las membranas son:

**a) Estudios biológicos que apuntan a una menor incidencia de infección con membranas sintéticas**

Himmelfard<sup>33</sup> ha demostrado que la adhesión de las células endoteliales está claramente disminuida cuando los neutrófilos se recogen durante la hemodiálisis con membranas de celulosa, pero no cuando los pacientes son dializados con la membrana de PMMA. Este defecto puede modificar la capacidad de los neutrófilos para salir a través de las células endoteliales a los lugares de infección. Lo mismo ocurre con los monocitos, habiéndose documentado defectos en la función monocítica de los pacientes en hemodiálisis con membranas celulósicas.

Zaoui<sup>34</sup> ha demostrado que los pacientes en diálisis con membranas celulósicas presentan una expresión atenuada de la afinidad de los receptores de IL2 en las células mononucleares. Cuando se cambia a una membrana más biocompatible, como el PMMA, mejora la expresión de estos receptores y los pacientes tienen una más alta afinidad de los receptores IL-2 comparable a los sujetos normales.

Degiannis y Donati<sup>35-37</sup> han encontrado diferencias en los pacientes dializados con cuprofán y aquellos dializados con membrana biocompatible respecto a la disminución de la respuesta proliferativa, disminución en la generación de IL-2 y en la reacción del cultivo mixto de linfocitos.

**b) Estudios clínicos que apuntan a una menor incidencia de infección con membranas sintéticas**

Levin<sup>38</sup> encuentra una asociación entre el uso de las membranas celulósicas y una mayor elevada in-

cidencia de la infección clínica. Concretamente, en estudios retrospectivos que comparan las causas de mortalidad en 1.000 pacientes antes y después de que las membranas de hemodiálisis fueran cambiadas de una membrana celulósica a una membrana biocompatible de polisulfona, se encontró que la más significativa diferencia en la causa de muerte entre esos dos períodos de tiempo fue la incidencia de infección, que disminuyó aproximadamente a la mitad durante el período en el que los pacientes fueron dializados con las membranas biocompatibles de polisulfona.

Hornberger<sup>39</sup> confirmó lo anterior estudiando la hospitalización por infecciones en pacientes que habían sido cambiados a una membrana de polisulfona, encontrando una reducción a la mitad de las hospitalizaciones por infecciones.

Vanholder<sup>40</sup> estudia pacientes que se iniciaron y se mantuvieron en hemodiálisis utilizando bien cuprofán o polisulfona, y fueron seguidos durante 20 semanas durante las cuales 8 de los 15 pacientes con cuprofán desarrollaron septicemia clínica, mientras que ninguno con polisulfona la desarrolló. Al mismo tiempo, este aumento en la incidencia de las infecciones se correlacionó con la disminución de la respuesta granulocítica al estímulo fagocítico medida *in vitro*. El estudio, sin embargo, abarca muy pocos pacientes.

En resumen:

Así, pues, parece que los pacientes en hemodiálisis son susceptibles a la infección por defectos en la función granulocítica que pueden haber sido adquiridos durante la diálisis especialmente con membranas de celulosa. Al mismo tiempo hay evidencia que sugiere que existen también con estas membranas defectos en la función de los monocitos y de la inmunidad celular asociada con la uremia. Son necesarios estudios randomizados prospectivos de grandes poblaciones en hemodiálisis para clarificar este problema.

## **MALNUTRICION**

Hay muchos estudios que han documentado la prevalencia de malnutrición, lo mismo que los efectos adversos de esta malnutrición en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en hemodiálisis<sup>41</sup>.

Las causas de malnutrición en el paciente urémico son:

1. Anorexia: motivada por dietas poco atractivas, gastroparesia (diabéticos), medicación abundante, factores psicosociales o socioeconómicos (soledad, depresión, pobreza), vómitos, diálisis inadecuada, etcétera.

2. Aumento del catabolismo proteico motivado por:

a) Acidosis metabólica: es un estímulo para el catabolismo proteico. Normalmente casi un 50% de los pacientes tienen concentraciones prediálisis de bicarbonato inferiores a 21 mmol/l. Es posible que este efecto catabólico de la acidosis sea más acusado en pacientes dializados con acetato.

b) Hemodiálisis: se ha demostrado que la hemodiálisis es un estímulo intermitente del catabolismo proteico, bien por reducción en la síntesis proteica, bien por aumento en la degradación.

La pérdida total de aminoácidos por sesión se calcula en 9-13 gramos, resultante de la pérdida de 5-8 g de aminoácidos libres (un tercio esenciales) y 4-5 g ligados a péptidos. Esta pérdida de aminoácidos libres puede explicar el descenso en la síntesis proteica.

*Efecto de las membranas sobre el catabolismo proteico.* La hemodiálisis produce una reacción inflamatoria con producción de C3a, C5a y la liberación de citoquinas como IL-1 o TNF, que pueden producir catabolismo proteico.

Bergström y cols.<sup>42,43</sup> demostraron que existe catabolismo proteico cuando los sujetos se exponen (no dializados) a las membranas celulósicas, pero no cuando se exponen a la polisulfona o PAN.

Lindsay<sup>44</sup> ha comprobado que la relación entre la dosis de diálisis y la ingesta proteica fue diferente para diferentes membranas. Los pacientes dializados con membranas biocompatibles tenían una mayor ingesta proteica que aquellos dializados con aquella membrana no biocompatible.

En resumen:

Es necesario una mayor confirmación con estos estudios prospectivos clínicos, pero la evidencia hasta este momento sostiene la hipótesis de que la biocompatibilidad de la membrana juega un papel importante en el proceso catabólico asociado con la hemodiálisis y que puede ser un factor en la prevalencia de la malnutrición del paciente en hemodiálisis.

## MANTENIMIENTO DE LA FUNCION RENAL RESIDUAL

Hay observaciones clínicas que demuestran que el inicio de la hemodiálisis reduce de forma bastante importante la función renal residual, de suerte que pacientes que se han mantenido durante tiempo con un filtrado glomerular de 8-10 ml/min lo pierden rápidamente cuando comienzan el tratamiento con hemodiálisis, mientras que en el caso de la diálisis peritoneal se mantiene durante más tiempo. La posi-

bilidad de que las membranas sintéticas, más biocompatibles, prolonguen la función renal residual en el paciente crónico es objeto de debate en la actualidad.

La infusión de plasma con factores de activación del complemento, o de sangre expuesta al contacto con membranas de cuprofán en ratas con insuficiencia renal aguda isquémica, prolonga la duración de la insuficiencia renal, efecto que no pudo comprobarse con sangre expuesta a membranas de poliacrilonitrilo<sup>45</sup>.

Existen estudios en ratas con insuficiencia renal crónica expuestas, pero no dializadas, a membranas de cuprofán en las que la caída del filtrado glomerular es más rápida que en un grupo idéntico sometido al contacto con membranas de poliacrilonitrilo<sup>46</sup>.

Así pues, en pacientes crónicos dializados con membranas que activan el complemento pudiera ser que se acelerara la pérdida de la función renal residual, tan importante en pacientes en diálisis por el efecto sobre el balance hidrosalino y sobre la eliminación de toxinas de mediano peso molecular.

En la actualidad se están realizando trabajos en pacientes que inician hemodiálisis con diferentes membranas para clarificar estos aspectos. Un estudio multicéntrico randomizado y prospectivo español<sup>47</sup> estudia 22 pacientes (9 con polisulfona-PAN y 13 con cuprofán), encontrando un descenso de la función renal residual a los tres meses sin diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la serie es excesivamente corta para sacar conclusiones definitivas.

## HIPOXEMIA Y CAMBIOS PULMONARES

La hipoxemia durante la diálisis se debe fundamentalmente a dos mecanismos:

- Hipoventilación por la pérdida de CO<sub>2</sub> con la diálisis con acetato
- Aumento en el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno debido a la activación del complemento y agregación granulocitaria con liberación de mediadores e inflamación a nivel de la microcirculación pulmonar.

Trabajos prospectivos randomizados usando hemodiálisis con cuprofán o poliacrilonitrilo y acetato o bicarbonato demuestran que la peor combinación fue acetato-cuprofán, con una marcada elevación en el gradiente y reducción en la PO<sub>2</sub>. La hemodiálisis con la membrana biocompatible y con bicarbonato no produjo ningún cambio en el gradiente ni en la PO<sub>2</sub><sup>48</sup>. Así pues, los dos tipos de membrana tienen efectos marcadamente diferentes sobre la función

pulmonar, aún cuando independientemente de la membrana usada el acetato tiene un efecto que conduce a la hipoventilación y descenso de la  $PO_2$ .

Las implicaciones clínicas de estas observaciones tienen importancia en pacientes dializados que tienen ya una función cardiopulmonar comprometida, particularmente en pacientes mayores y en aquellos con insuficiencia renal aguda. Trabajos recientes muestran una mejor evolución en pacientes con fracaso renal agudo dializados con membranas biocompatibles que en aquellos dializados con membranas bioincompatibles<sup>49</sup>.

No está claro si el contacto repetido entre los neutrófilos activados y el endotelio pulmonar que ocurre con las membranas celulósicas puede tener consecuencias a largo plazo sobre la función pulmonar. Los granulocitos activados liberan elastasa, y en trabajos preliminares<sup>50</sup> se ha visto que pacientes dializados con membranas celulósicas presentan una elevada concentración de fragmentos de elastina procedentes en su mayoría del parénquima pulmonar. Es posible entonces que los pacientes dializados crónicamente con membranas celulósicas sufran una fragmentación crónica de sus fibras de elastina y sean más propensos al desarrollo de cambios enfisematosos que los pacientes dializados con membranas biocompatibles.

## ANEMIA

Hakim ha realizado estudios que sugieren un aumento en la fragilidad osmótica de los hematíes (consecuencia del ataque por los productos derivados de la activación del complemento) en pacientes dializados con membrana de cuprofán, en contraposición con los mismos pacientes dializados con una membrana biocompatible. Se abre un campo de investigación como puede ser la sensibilidad a diferentes dosis de eritropoyetina.

## COMPLICACIONES INTRADIALITICAS

Las membranas celulósicas bioincompatibles producen activación del complemento, que es máxima a los 15 minutos. Los productos de la activación del complemento como C3a y C5a son potentes biológicamente con efectos como: contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, liberación de histamina, entre otros.

Walker y cols<sup>51</sup> estudiaron animales expuestos a sangre en contacto con membranas activadoras del complemento, desarrollando cambios electrocardiográficos de isquemia, elevación aguda de la pre-

sión arterial pulmonar, reducción aguda del gasto cardíaco, aumento de la permeabilidad vascular y liberación de histamina. Estos mismos cambios se reproducen al inyectar C5a.

La traducción clínica de estas alteraciones son las manifestaciones que se presentan con el uso de membranas celulósicas. Muchos estudios doble ciego han demostrado diferencias en la aparición de síntomas como: dolor torácico, dolor de espalda o dificultad respiratoria entre membranas que activen o no el complemento<sup>52, 53</sup>. Se trata del llamado síndrome del primer uso, que afecta a un 10% de los pacientes que se dializan con membranas de cuprofán.

Otros datos sugieren, por el contrario, que la biocompatibilidad de la membrana no tiene relación con las complicaciones intradialíticas como el síndrome del primer uso, calambres, náusea, dolor de cabeza, dolor torácico y de espalda, hipotensión o fiebre. Un estudio de Collins<sup>54</sup> comparó los dializadores de Cuprofán y AN69 y no encontró diferencias en las complicaciones agudas o a corto plazo entre los dos dializadores (episodios de hipotensión, infusión de salino, vómitos, calambres e índice de síntomas).

El bloqueo por los IECAS de la enzima bradikinasina permite que se generen grandes cantidades de bradiquinina cuando la sangre contacta con poliacrilonitrilo, una membrana que induce generación de bradiquinina, pero no con cuprofán<sup>55</sup>, produciéndose una fuerte reacción anafiláctica.

## INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Existen varios estudios experimentales que investigan el papel de los neutrófilos activados y de los factores de activación del complemento en el animal con fracaso renal agudo. Se produce un efecto vasoconstrictor con infiltración de los neutrófilos activados en el parénquima renal que prolonga la fase oligúrica en todos ellos<sup>56</sup>.

Hakim y cols<sup>57</sup> estudian prospectivamente 72 pacientes con insuficiencia renal aguda que requieren hemodiálisis. El 62% del grupo dializado con la membrana biocompatible polimetilmetacrilato recuperaron la función renal en comparación con el 37% del grupo dializado con cuprofán. De los 20 pacientes de cada grupo que no presentaron inicialmente oliguria sobrevivieron un total del 80% en el grupo polimetilmetacrilato y el 40% en el grupo cuprofán. Las membranas utilizadas no se diferenciaban por sus propiedades depurativas, pero sí por la activación del complemento.

La hemodiálisis con membranas biocompatibles en el fracaso renal agudo es un avance notable en esta importante causa de mortalidad.

## CONCLUSIONES

La hemodiálisis es un tratamiento crónico que pone en contacto la sangre del paciente con una membrana o filtro, tres veces por semana, durante tres o cuatro horas por sesión. La membrana biocompatible es aquella que evoca un menor número de respuestas inflamatorias en el organismo humano.

De lo anteriormente comentado podemos concluir los siguientes puntos:

1. Entre las diferentes membranas existentes en el mercado, según su biocompatibilidad, podemos clasificarlas en:

a) Membranas celulósicas altamente bioincompatibles, con consecuencias clínicas demostradas y de erradicación a muy corto plazo: cuprofán.

b) Membranas celulósicas bioincompatibles, con consecuencias clínicas probables: hemofán, acetato de celulosa.

c) Membranas intermedias, con consecuencias clínicas no demostradas: etilil-vinil-alcohol, policarbonato, polimetilmetacrilato, poliacrilonitrilo, triacetato de celulosa.

d) Membranas biocompatibles: polisulfona, AN69, poliamida.

2. Las membranas celulósicas favorecen el desarrollo de enfermedad ósea amiloide por una combinación consistente en aumento de la síntesis, ausencia de extracción, y por facilitar la polimerización de beta-2-microglobulina.

3. Aunque no existen estudios randomizados prospectivos que analicen la influencia de las diferentes membranas en la morbimortalidad de los pacientes en diálisis, las características de biocompatibilidad-transporte de las membranas de alto flujo (polisulfona, AN69, poliamida) parecen jugar un papel importante.

4. Los pacientes en hemodiálisis con membranas celulósicas son más susceptibles a la infección por defectos en la función granulocítica, monocítica y en la inmunidad celular. Se precisan, no obstante, estudios de grandes poblaciones.

5. La biocompatibilidad de la membrana juega un papel importante en el proceso catabólico asociado a la hemodiálisis y puede ser un factor importante en la malnutrición de estos pacientes.

6. Es posible un efecto, no demostrado clínicamente, en la preservación de la función renal residual por las membranas biocompatibles.

7. Las membranas bioincompatibles tienen un efecto nocivo sobre la función pulmonar de forma aguda, pero no están claras las consecuencias a largo plazo.

8. Las membranas celulósicas bioincompatibles producen complicaciones intradialíticas agudas.

9. La evolución del fracaso renal agudo es más favorable con el empleo de membranas biocompatibles.

## COMENTARIO FINAL

Aunque no existen estudios clínicos prospectivos randomizados, parece claro que, a igualdad de precio, nadie dudaría en indicar membranas sintéticas biocompatibles de alto flujo (AN69, polisulfona, poliamida) o las llamadas intermedias. Las membranas de cuprofán deben desaparecer y facilitar el empleo de las membranas más biocompatibles, especialmente en pacientes mayores y en aquellos no susceptibles de trasplante renal. Se deben fomentar estudios clínicos prospectivos, especialmente aquellos que estudien la función renal residual y la morbimortalidad a largo plazo.

## Bibliografía

1. Kilinkmann H, Vienken J Membranes for dialysis *Nephrol Dial Transplant* 10: 39-35, 1995.
2. Daugidas JT: the possible effects of dialyser membrane on morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 9: 145-149, 1994.
3. Zingraff JJ, Noel L-H, Bardin T, Atienza E y cols. Beta-2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure (Letter). *N Engl J Med* 323: 1070-1071, 1990.
4. Morinière Ph, Maire A, El Esper N y cols.: Destructive spondyloarthropathy with  $\beta_2$ -microglobulin amyloid deposit in a uremic patient before chronic hemodialysis. *Nephron* 59: 654-657, 1991.
5. Gagnon RF, Lough HO, Bourgouin PA: Carpal tunnel syndrome and amyloidosis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Can Med Assoc J* 139: 753-755, 1988.
6. Cornélis F, Bardin T, Faller B y cols.: Rheumatic syndrome and  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis in patients receiving long-term peritoneal dialysis. *Arthritis Rheum* 32: 758-788, 1989.
7. Zaoui P, Stone WJ, Hakim RM: Effects of dialysis membranes on  $\beta_2$ -m production and cellular expression. *Kidney Int* 38: 962-968, 1990.
8. Memoli B, Libetta C, Rampino T: Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 42: 320-326, 1992.
9. Floege J, Bartsch A, Schulze M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC: Turnover of I-b2-m in hemodialyzed patients. *J Lab Clin Med* 118: 153-165, 1991.
10. Di Raimondo CR, Pollak VE:  $\beta_2$ -m kinetics in maintenance hemodialysis: A comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse. *Am J Kidney Dis* 5: 390-395, 1989.
11. Van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jarmart Jy the Working Party on Dialysis Amyloidosis: Effect in dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis related amyloidosis. *Kidney Int* 39: 1012-1019, 1991.
12. Athanasou NA, Ayers D, Rainey AJ, Oliver DO, Duthie RB: Joint and systemic distribution of dialysis amyloid. *Q J Med* 78: 205-214, 1991.
13. Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Roujoulch H, Melin JP: Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis (Letter). *Arthritis Rheum*, 1986. 29: 1170-1171.
14. Chanard J, Bindi P, Lavaud S y cols.: Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. *Br Med J* 298: 867-868, 1989.



15. Miura Y, Ishiyama T, Inomata A y cols: Radiolucent bone cysts and the type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron* 60: 268-273, 1992.
16. Vincent C, Chanard J, Caudwell V, Lavaud S, Wong T, Revillard JP: Kinetics of I- $\beta_2$ m turnover in dialyzed patients. *Kidney Int* 42: 1434-1443, 1992.
17. Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K:  $\beta_2$ m kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int* 39: 909-919, 1991.
18. Brunner FP, Brynner H, Ehrlich JHH y cols.: Case control study on dialysis arthropathy: the influence of two different dialysis membranes: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 5: 432-436, 1990.
19. Kessler M, Netter P, Azoulay E y cols.: Dialysis-associated arthropathy: a multicentre survey of 171 patients receiving hemodialysis for over 10 years. *Dr J Rheumatol* 31: 157-162, 1992.
20. Chanard J, Brunois JP, Melin JP, Lavaud S, Toupance O: Long term results of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs* 6: 262-266, 1982.
21. Hornberger JC, Chernow M, Petersen J Garber AM: A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1227-1237, 1993.
22. Lowrie EG, Lew NL, Liu Y: Evaluation of facility attributes associated with the standardised mortality ration (SMR). Internal Memorandum, NMC, March 30, 1993.
23. Hakim RM, Stannard D, Port F, Held P: The effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients in the USA. *JASN Abstract of the ASN*, pág 451, 1994.
24. Hakim RM, Lawrence P, Schulman G, Breyer J, Ismail N: Increasing dose of dialysis improves mortality and nutritional parameters in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3: 367, 1992.
25. Martín-Malo A, Castillo D: Adequacy of dialysis: Is it really determined by the type of membrane and buffer? *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 147, 1993.
26. Levin NW, Dumler F, Zasuwa G, Stalla K: Mortality comparison between conventional and high flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 335, 1991.
28. De Oreo PB: Analysis of time, nutrition, and Kt/V as risk factors for mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2: 321, 1991.
29. Charra B, Calemard E, Ruffert M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1291, 1992.
30. Collins AJ, Liao IM, Umen A, Hanson G, Keshaviah P: Diabetic hemodialysis patients treated with a high Kt/V have a lower risk of death than standard Kt/V. *J Am Soc Nephrol* 2: 318, 1991.
31. Bonomini V, Coli L, Feliciangeli G, Mosconi G, Scolari MP: Long term results: Cellulosic vs. synthetic membranes. In *Dialysis Membranes: Structure and Predictions. Contrib Nephrol*. Basel, Karger vol 113, 120-134, 1995.
32. Himmelfarb J, Hakim RM: Biocompatibility and risk of infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 138-144, 1994.
33. Himmelfarb J, Zaoui P, Holbrook D, Hakim RM: Modulation of granulocyte LAM-1 and MAC-1 during dialysis. A prospective, randomised controlled trial. *Kidney Int* 41: 388-395, 1992.
34. Zaoui P, Green W, Hakim RM: Hemodialysis with cuprophane membrane modulates interleukin-2 expression. *Kidney Int* 39: 1020-1026, 1991.
35. Degiannis D, Czarnecki M, Donati D: Normal T lymphocyte function in patients with end stage renal disease hemodialyzed with high-flux polysulfone membranes. *Am J Nephrol* 10: 276-282, 1990.
36. Degiannis D, Czarnecki M, Hornung N, Raskova J, Raska K J: Mixed lymphocyte reaction-induced release of soluble IL-2 receptor. *Transplantation* 51: 518-523, 1991.
37. Donati D, Degiannis D, Coates N, Raskova J, Raska K J: Effects of hemodialysis on activation of lymphocytes: Analysis by an in vitro model. *J Am Soc Nephrol* 2: 1490-1497, 1992.
38. Levin NW, Zasuwa G, Dumler F: Effect of membrane types on causes of death in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 2: 355, 1991.
39. Hornberger JC, Chernow M, Petersen J, Garber AM: A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1227-1237, 1993.
40. Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, Hakim R: Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross-sectional study. *Kidney Int* 39: 320-327, 1991.
41. Hakim RM, Levin N: Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21: 125-137, 1993.
42. Gutiérrez A, Alvestrand A, Wahren J, Bergström J: Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int* 38: 487-494, 1990.
43. Gutiérrez A, Alvestrand A, Bergström J: Membrane selection and muscle protein catabolism. *Kidney Int* 42: S86-S90, 1992.
44. Lindsay RM, Spanner EA, Hidelheim P, Kortas C, Blake PG: PCR, Kt/V and membrane. *Kidney Int* 43 (Suppl 41): S268-273, 1993.
45. Schulman G, Fogo A, Gung A, Badr K, Hakim R: Complement activation retards resolution of acute ischemic renal failure in the rat. *Kidney Int* 40: 1069-1074, 1991.
46. Gung A, Schulman G, Hakim R: Hemodialysis membrane choice influences maintenance of residual function (RRF) in an animal model. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 2: 327, 1991.
47. Caramelo C, Alcázar R, Gallar P, Teruel J, Velo M, Ortega O, Galera A, Da Silva M: Choice of dialysis membrane does not influence the outcome of residual renal function in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 675-677, 1994.
48. De Backer WA, Verpooten GA, Borgonjon D, Vermeire PA, Lins RL, De Broe ME: Hypoxemia during hemodialysis; effects of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int* 23: 738-743, 1983.
49. Hakim RM, Wingard RL, Lawrence P, Parker RA, Schulman G: Use of biocompatible membranes improves outcome and recovery from acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 3: 367, 1992.
50. Hakim RM: Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 44: 484-494, 1993.
51. Walker JF, Lindsay RM, Peters SD, Sibbald WJ, Linton AL: A sheep model to examine the cardiopulmonary manifestations of blood dialyser interactions. *Am Soc Artif Int Organs* 6: 123-130, 1983.
52. Bok DV, Pascual L, Herberger C, Levin NW: Effect of multiple use of dialyzers on intradialytic symptoms. *Proc Clin Dial Transpl Forum* 10: 92-98, 1980.
53. Robson MD, Charoenpanich R, Kant KS: Effect of first and subsequent use of hemodialyzers on patient well being. *Am J Nephrol* 6: 101-106, 1986.
54. Collins DM, Lambert MB, Tannenbaum JS, Oliverio M, Schwab SJ: Tolerance of hemodialysis: A randomised prospective trial of high flux versus conventional high efficiency hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 4: 148-154, 1993.
55. Lemke HD, Fink E: Accumulation of bradykinin formed by the AN69 or PAN 17DX-membrane is due to the presence of an ACE-inhibitor in vitro. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 3: 376, 1992.
56. Schulman G, Fogo A, Gung A, Badr K, Hakim R: Complement activation retards resolution of acute ischemic renal failure in the rat. *Kidney Int* 40: 1069-1074, 1991.
57. Hakim RH, Wingard RL, Parker RA: Effect of dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331: 1338-1342, 1994.