

## CAPITULO IV

# Criterios de clasificación de las membranas

P. Aljama, J. M. Amate y J. L. Conde

Hospital Reina Sofía, Córdoba y Agencia de Evaluación de Tecnologías

Los actuales procesos de síntesis y polimerización permiten fabricar membranas con unos espectros de transferencia de masa extraordinariamente variables e incluso con propiedades biológicas particulares que pueden afectar a su biocompatibilidad.

El objeto de la presente revisión es presentar los diferentes criterios que suelen regir la caracterización de las membranas y valorar su trascendencia clínica a tenor de las pruebas científicas disponibles.

### CRITERIOS ESTRUCTURALES

Existen más de 30 materiales diferentes con los que se fabrican las membranas de los modernos dializadores. Estos materiales pueden ser de tres tipos: directamente derivados de productos naturales, semi-sintéticos y totalmente sintéticos. Incluso pueden combinarse entre sí para formar un polímero concreto o mezclarse varios de ellos, como es el caso del hemofán que se compone de celulosa más dietilaminoetil-celulosa, a fin de construir un material específico industrialmente explotable. A excepción del hemofán®, la mayoría de los polímeros utilizados en la fabricación de membranas de hemodiálisis son objeto de múltiples aplicaciones industriales, entre las que la producción de hemodializadores supone una cuota de mercado de escasa relevancia global.

Esta pluralidad de materiales se puede agrupar en tres familias: los de las dos primeras son procedentes de la celulosa, mientras que los de la tercera son totalmente sintéticos. En cualquier caso debemos significar que tal clasificación responde a criterios exclusivamente estructurales. La inclusión de una membrana en una u otra de las citadas categorías no debe interpretarse como calificación de su efectividad, ya que, a tales efectos, deberá valorarse individualmente cada membrana, considerada en conjunto con las restantes variables que caractericen la técnica de diálisis empleada.

#### Celulosas

La celulosa nativa es un polímero de la glucosa que en las fibras naturales puede alcanzar un grado

de polimerización del orden de 10.000 monómeros, cuya cadena lineal, casi sin ramificaciones puede alcanzar los 50.000 Å. Este carácter lineal sólo permitía su extracción bajo la configuración de fibras. Cualquier otra configuración como fibras artificiales (rayón®) o láminas (cellofán®) requiere «regenerar» esa estructura mediante su disolución, de la que resultan cadenas más cortas y ramificadas, susceptibles de nuevas conformaciones y con nuevos comportamientos químicos.

#### Celulosas regeneradas, celobiosas o hemicelulosas

Mediante la disolución por hidróxido de cobre en medio amoniaco se originan derivados del tipo de cuprofán®. Se caracterizan por ser estructuras sumamente hidrofílicas y de aspecto homogéneo, que absorben agua para formar un verdadero hidrogel en el que las regiones con restos cristalinos confieren consistencia a las amorfas, donde las cadenas del polímero quedan en constante movimiento de agitación, y a cuyo través pueden difundir los solutos. Tal consistencia permite la obtención de membranas muy finas y, sin embargo, suficientemente resistentes. Vienen a suponer el 70% de la producción mundial de hemodializadores.

#### Celulosas modificadas

Mediante acetilación de las funciones alcohólicas de la glucosa se modifican las propiedades de superficie de las membranas de celulosa regenerada, si bien mantienen el mismo mecanismo de acción, es decir la difusión de solutos a través de un «hidrogel».

Cada monómero de glucosa ofrece tres OH<sup>-</sup> susceptibles de acetilación, lo que permitiría la obtención de tres derivados: *monoacetato*, *diacetato* y *triacetato de celulosa*. En la práctica se obtiene primero el *triacetato* por acetilación total; a continuación, y según las características que se pretendan, se procede al desdoblamiento de éste por vía ácida, catálisis, o alcalina, saponificación. Por cualquiera de ellas pueden obtener los otros ésteres de menor grado de acetilación: *diacetato* y *monoacetato*.

Debe significarse que la identificación de cada uno de estos tres ésteres no es tan clara como pudiera deducirse de lo anterior, debido a las dificultades para precisar la proporción de oxhidrilos que son efectivamente acetilados. Tanto es así que la denominación de una misma membrana puede variar de un país a otro, y productos que en los catálogos españoles se presentan como monoacetato, se comercializan como diacetato en otros países europeos. Con carácter general cabe considerar la siguiente escala de acetilación:

*Triacetato de celulosa*: superior al 95% del total de OH<sup>-</sup> del polímero,

*Diacetato de celulosa*: superior al 65-80% del total de OH<sup>-</sup> del polímero.

*Monoacetato de celulosa*: inferior al 80-65% del total de OH<sup>-</sup> del polímero.

La sustitución de los OH no siempre ha de ser una acetilación. Así, en otros polímeros se realiza con dietil-aminoetanol (hemofán®) o con ácido benzoico, y el grado de sustitución es mucho más bajo, en torno al 1% de los OH libres.

### Polímeros sintéticos

Este grupo engloba una amplia variedad de membranas de muy diferente composición con la característica común de ser de origen sintético. Las membranas son asimétricas y anisótropas, de estructura sólida y con espacios vacíos, a diferencia de lo indicado sobre las zonas amorfas de las membranas de celulosa regenerada.

Como es habitual en la química de los polímeros, pequeñas modificaciones estructurales o de la secuencia de monómeros pueden originar sustanciales diferencias de las propiedades físicas y de interacción biológica del material. Como ejemplo ilustrativo cabe citar que EVAL, AN-69, PAN y poliamida son copolímeros, es decir, polímeros constituidos por dos o más monómeros diferentes<sup>1</sup>; sin embargo, la bibliografía técnica no permite determinar con exactitud la proporción de cada uno de tales monómeros ni la magnitud de los segmentos de cadena que los contienen. Todo ello contribuye a explicar que incluso una misma membrana teórica, fabricada por compañías diferentes, pueda diferir considerablemente en cuanto a sus características de depuración o biocompatibilidad.

Con alguna excepción como la del polimetilmetacrilato (PMMA), tanto por la cara del compartimento de sangre como por la del dializado, están recubiertas por sendas películas porosas que constituyen la barrera selectiva que determina las propiedades de permeabilidad hidráulica y de retención de solutos; normalmente, la película de la cara externa, dializa-

do, es mucho más abierta que la barrera primaria, sangre. La matriz de la membrana la constituye una región esponjosa con intersticios de tamaño variable que pasa a ser cerrada o abierta, según zonas, y que confiere a la membrana su resistencia mecánica.

Las propiedades del transporte difusivo vienen determinadas por esta matriz esponjosa; mientras que las del transporte convectivo se corresponden con las películas que la recubren. La combinación de estos elementos de asimetría, matriz y películas de recubrimiento, ofrece ciertas posibilidades para modificar selectivamente las características de tales procesos de transporte. Con carácter general, estas membranas determinan menores concentraciones sanguíneas de los componentes activos del complemento, así como menores limitaciones al transporte de moléculas medianas y grandes.

Sin embargo, la mayor permeabilidad hidráulica requiere dotar los monitores con los que estos dializadores se utilizan de mecanismos de control especiales para prevenir pérdidas de fluido excesivas, así como emplear líquidos con mayores requisitos de calidad ante el riesgo de retrofiltración de endotoxinas u otras sustancias indeseables desde el propio dializado; todo lo cual contribuye a encarecer el proceso de diálisis.

En conjunto, a las membranas de este último grupo se les denomina membranas sintéticas, de alto flujo o de alta permeabilidad, aunque no todas lo sean. Las membranas sintéticas son, en términos generales, más permeables; de ahí que se usen para diálisis de alto flujo y hemofiltración. Además, estas membranas poseen un alto grado de hidrofobia que se relaciona con una superior capacidad de absorción de sustancias peptídicas<sup>2</sup>, si bien esta cualidad no sólo se extiende a las proteínas relacionadas con procesos mórbidos como la  $\beta_2$ -microglobulina, sino también a las fisiológicas o terapéuticas, como la hormona paratiroidea o la eritropoyetina<sup>3</sup>.

La [tabla 1](#), modificación de la de Radovich, presenta diversas membranas, con expresión de su morfología y sus grupos funcionales más caracterizados. La morfología se determina controlando el proceso de precipitación del polímero durante la fabricación, mientras que los grupos funcionales son los propios de cada monómero.

Califica como homogéneas las membranas que presentan la misma distribución de densidad y tamaño de poro a través de la fibra, con independencia de que tal distribución pueda ser irregular. Por el contrario, considera asimétricas las membranas cuya sección presenta diferentes distribuciones de porosidad entre las dos películas de recubrimiento y la matriz esponjosa.

Por otra parte, se señalan los grupos funcionales característicos de cada membrana, con expresión de carácter químico.

**Tabla I**

Membrana	Polímero	Fabricante	Morfología (membrana)	Grupos reactivos	Carácter
Cuprofán	Celulosa regenerada	Akzo Ashai Terumo Althin	Homogénea	OH <sup>-</sup>	Polar
DAC	Diacetato de celulosa	Althin Toyobo Teijin	Homogénea	OH <sup>-</sup> CO <sup>-</sup>	Polar Polar
TAC	Triacetato de celulosa	Toyobo	Homogénea	CO <sup>-</sup>	Polar
Hemofán	Celulosa+ celulosa sustituida	Akzo	Homogénea	NH <sup>+</sup>	Polar
EVAL	Poliétilen-polivinil alcohol	Kurasay	Homogénea	OH <sup>-</sup>	Polar
AN-69	Poliacrilonitrilo. metalil sulfonato	Gambro/Hospal	Asimétrica <sup>1</sup>	CN <sup>-</sup> CO <sup>-</sup> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Muy polar Polar Iónico
PAN	Poliacrilonitrilo–metacrilato	Ashai	Asimétrica	CN <sup>-</sup> CO <sup>-</sup>	Muy polar
PMMA	Polimetilmetacrilato	Toray	Asimétrica	CO <sup>-</sup>	Polar
Polisulfona	Polisulfona	Fresenius Kawasumi NMC Kuraray Toray	Asimétrica	CO <sup>-</sup> NH <sup>-</sup>	
Polyflux	Poliamida	Gambro	Asimétrica	CO <sup>-</sup> NH <sup>-</sup>	Polar Polar

Membranas de celulosa regenerada. Membranas de celulosa sustituida. Membranas sintéticas.

<sup>1</sup> Radovich la califica así. En la misma publicación, otros autores, como Berland, Brunet y Dussol, de Hospital Sainte Margerite, de Marsella, la consideran simétrica.

## CRITERIOS FUNCIONALES

No es fácil resolver la cuestión de cuán importante sea la elección del tipo de membrana. El término «diálisis adecuada» resulta evidentemente poco concreto y ambiguo. Dicho término deja entrever el carácter, en muchos aspectos empírico, en el que nos movemos y no incluye una referencia específica al tipo de membrana. Probablemente, hasta que no se establezca el término «diálisis óptima», no sabremos con precisión la verdadera influencia

de la membrana en lo que respecta a la morbilidad y mortalidad directamente implicadas con ella. Hasta entonces necesitamos unos parámetros sencillos con intenciones puramente prácticas para facilitar nuestra decisión a la hora de establecer qué tipo de dializador va a ser aplicado a un enfermo o situación clínica determinados. A nuestro juicio, son tres los factores que deben presidir esta toma de decisión: coeficientes de transferencia de masa, biocompatibilidad y precio.

## Conceptos básicos

### Mecanismos de transporte

En hemodiálisis se tiene que considerar siempre la permeabilidad difusiva de los solutos (difusibilidad), esto es, el aclaramiento y dialisancia de todo el espectro de pesos moleculares de solutos que consideramos influyentes en la patogenia del síndrome urémico. De esta manera, la fuerza física determinante de la depuración en hemodiálisis es la diferencia de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis de las distintas moléculas por depurar. Por otro lado, debemos considerar la permeabilidad hidráulica de la membrana al objeto de satisfacer las necesidades de ultrafiltración (magnitud de la extracción de agua de un enfermo determinado)<sup>4</sup>.

Como se ha comentado, la transferencia de masas se produce solamente por difusión en unos dializadores y en otros por difusión y convección. La coexistencia de ambos procesos no significa que el transporte convectivo se añada sin más al difusivo, sino que ambos interactúan. Los fenómenos de difusión, convección y retrofiltración son simultáneos; por otra parte, varían en diferente proporción con las diferentes magnitudes de los pesos moleculares de los solutos. Esto hace que, ante la coexistencia de los tres procesos, el de difusión resulte perturbado por el de retrofiltración que incorpora un componente convectivo de sentido contrario.

Diversos modelos matemáticos expresan y cuantifican estos procesos<sup>5</sup>. En cualquier caso debe admitirse que el transporte difusivo es directamente proporcional a:

- Permeabilidad de la membrana para el soluto en cuestión.
- Gradiente de concentración del soluto.
- Coeficiente de distribución del soluto (sangre/membrana).

1 Siguiendo a Radovich en el modelo simplificado de poro. La tasa de transporte difusivo por unidad de superficie eficaz de membrana, se puede expresar como:  $J_s = P_m \cdot Dc$ ; y a su vez, para los solutos de menor tamaño:  $P_m(l \cdot \sigma \cdot D/t \cdot Dx)$ , de donde la tasa pasa a ser:  $J_s = Dc \cdot (l \cdot \sigma \cdot D/t \cdot Dx)$ , siendo  $P_m$  permeabilidad de la membrana para el soluto en cuestión;  $Dc$ , gradiente de concentración del soluto;  $l$ , coeficiente de distribución del soluto (sangre/membrana);  $\sigma$  porosidad total de la membrana;  $D$  difusividad del soluto en la membrana;  $t$  tortuosidad de la membrana; y  $Dx$  espesor de la membrana.

2 Siguiendo el modelo anterior, la tasa de flujo convectivo se expresaría por:  $J_c = P_f \times TMP$ , en la que  $P_f = (n \times \pi \times r^4 / t \times Dx \times \mu)$ , siendo:  $P_f$  permeabilidad hidráulica de la membrana;  $TMP$  presión transmembrana;  $n$ , número de poros de la membrana,  $r$ , radio del poro,  $t$ , tortuosidad de la membrana;  $Dx$ , espesor de la membrana y  $\mu$ , viscosidad de la solución.

- Porosidad total de la membrana y
  - Difusividad del soluto en la membrana;
- e inversamente proporcional a la tortuosidad o sinuosidad de la membrana y a su espesor (1).

Al aumentar el diámetro molecular del soluto disminuye la difusividad del soluto en la membrana ( $D$ ), y dado que es factor de la permeabilidad ( $P_m$ ), ésta disminuye en mayor proporción.

Si estamos considerando técnicas como hemofiltración o hemodiafiltración, que incluyan la convección como modalidad de transporte de solutos, la variable inmediata para estimar la depuración de solutos es, fundamentalmente, el llamado *coeficiente de cribado*. Además, la permeabilidad hidráulica es especialmente relevante en éstas técnicas, ya que en definitiva de ella dependen, en gran medida, la tasa global de aclaramiento y el tiempo de aplicación. Es necesario recordar siempre que, en estas condiciones, las fuerzas físicas que modulan la transferencia son los gradientes de presión: hidráulica, osmótica y oncótica, a través de la membrana<sup>4</sup>; es decir, la *presión transmembrana*, dado que en el transporte convectivo lo que se desplaza es un cierto volumen de solución que arrastra los solutos que contiene, dentro de los límites que permita el tamaño del poro.

Volviendo al modelo anterior, el flujo convectivo sería directamente proporcional a:

$TMP$ , presión transmembrana, y  
 $P_f$ , permeabilidad hidráulica de la membrana.

A su vez,  $P_f$  lo es de:

$n$ , número de poros de la membrana, y  
 $r$ , radio del poro;

e inversamente proporcional a:

$t$ , tortuosidad de la membrana;  
 $Dx$ , espesor de la membrana, y  
 $\mu$ , viscosidad de la solución (2).

Este modelo simplificado según poro muestra que tanto difusión como convección vienen determinadas por la densidad de poros en la membrana y la distribución de sus tamaños. Ambas características de la microestructura de la membrana no son inherentes a la composición del polímero, sino consecuencia del proceso de fabricación.

### Coeficiente de transferencia de masas

El coeficiente de transferencia de masa ( $K_o$ ) es un buen parámetro de eficiencia del dializador. Suele re-

ferirse a la urea por cuanto concierne al flujo difusivo, y es la suma de los coeficientes de masas de las tres fases diferentes: sangre, membrana y dializado.

Básicamente expresa el aclaramiento referido al espectro de flujos sanguíneos. El rango de KoA (coeficiente de transferencia de masa (área) varía desde 250 hasta más de 800, en el caso de dializadores de muy alta eficacia.

#### *Coeficiente de ultrafiltración (CUF)*

Se define como volumen de ultrafiltrado por unidad de tiempo y de presión transmembrana, por lo que, según la norma española UNE 111-325-89, se expresa en ml/h X kPa (13,3 kPa = 100 mg de Hg). Así, un CUF de 2,0 significa que para ultrafiltrar 1.000 ml por hora se necesita una presión transmembrana de 500 mmHg. el fabricante lo anuncia usualmente para valores *in vitro*; por lo que habrá que tener en cuenta que los valores *in vivo* son entre 5 y 30% inferiores.

#### *Aclaramiento*

Se define<sup>6</sup> como el flujo neto de un soluto determinado a través del hemodializador. Se expresa como el número de mililitros de sangre que han sido totalmente depurados de tal cantidad de soluto en un minuto. En consecuencia, se refiere a diversas magnitudes de peso molecular, por lo que suelen emplearse las cifras relativas a los siguientes solutos:

a) Urea: Generalmente se anuncia para valores *in vitro* a 200, 300 y 400 ml/min de flujo sanguíneo. Ciertamente, aunque estos valores son superiores a los obtenidos *in vivo*, son útiles para comparar entre sí diversos dializadores.

b) Creatinina: Generalmente representa alrededor del 80% del aclaramiento de urea. Es útil desde el punto de vista clínico para comparaciones.

c) Vitamina B<sub>12</sub>: Representa el rendimiento depurativo para las moléculas de peso molecular medio. El rango más habitual va de 30 a 60 ml/min a un flujo sanguíneo de 200 ml/min. Sin embargo, algunos dializadores de alta eficacia otorgan hasta 100 ml/min o incluso mayor.

#### *Dialisancia*

Se define como la velocidad de intercambio entre la sangre y el líquido de diálisis, en función del gradiente de concentración del líquido dializante. Se expresa en una unidad de volumen de sangre por unidad de tiempo. En los sistemas de paso único la

dialisancia coincide con el aclaramiento, dado que la concentración de soluto en el dializado es 0 (3).

#### *Coeficiente de cribado*

Es la relación ente las concentraciones de un soluto determinado en el dializado y en el plasma, cuando la depuración se practica mediante transporte convectivo. Viene influida por las proteínas plasmáticas y se considera una expresión indirecta de la porosidad de la membrana.

#### *Clasificación*

En consecuencia a cuanto antecede, la funcionalidad de un dializador viene caracterizada por la combinación de diferentes variables, algunas de las cuales, a su vez, se multiplican al aplicarse a diferentes moléculas que se adoptan como marcador. Así, habrían de combinarse como mínimo:

- Coeficiente de ultrafiltración.
- Aclaramiento de pequeñas (urea) y medianas (vitamina B<sub>12</sub>) moléculas.
- Coeficiente de cribado de grandes moléculas (β<sub>2</sub>-microglobulina).

Como vemos, estas variables funcionales ya no son características fijas de la membrana, sino también de la construcción del propio dializador y de la técnica de diálisis en su conjunto.

En los términos anteriores resultaría arbitraria la clasificación de las membranas con arreglo a tales variables funcionales, ya que no hay unanimidad en los valores que puedan definir los límites entre una y otra categorías de membranas. Algunas tentativas han sido muy cuestionadas<sup>7</sup>. Unas opiniones se inclinan por considerar dos categorías de dializadores: estándar y de alto flujo, según presenten un CIF menor o mayor de ml/h X mmHg; mientras que otras contemplan tres clases: dializadores de membranas básicas (CUF < 3 ml/h X mmHg), de membranas intermedias (3 ml/h X mmHg (CUF ≤ 12 ml/h X mmHg) y de alto flujo (CUF ≤ 12 ml/h X mmHg).

La clasificación de los dializadores delimitando sus categorías con arreglo a tales especificaciones es meramente convencional. Los límites fijados no se han aceptado universalmente y los agentes científicos

3 En los sistemas de recirculación de dializado, aclaramiento y dialisancia se pueden relacionar mediante la siguiente ecuación:  $Cl = D \times qV_d / (D + qV_d)$  siendo: Cl, aclaramiento; D, dialisancia, y  $qV_d$ , el flujo dializado en ml/min.



cos pueden proponer otras variables, otros valores u otras condiciones de ensayo para determinarlos. En cualquier caso, la elección será netamente individualizada a tenor del tratamiento propuesto.

### Resistencia de membrana

Un parámetro interesante a considerar es la resistencia de la membrana a la transferencia de sustancias. Conceptualmente la resistencia es la recíproca del coeficiente de transferencia de masa total del sistema y depende de la composición química, carga eléctrica, grado de hidrofilia, espesor, tamaño de los poros y tendencia al acúmulo de proteínas de la membrana en cuestión. De ahí que el concepto de «punto de corte» (cut' off) de peso molecular, es decir, el límite entre el tamaño de una molécula que puede atravesar una membrana y el de la que no puede hacerlo, tenga escaso interés en clínica, ya que expresa sólo una simplificación del rendimiento depurativo teórico de la membrana en condiciones experimentales «*in vitro*»<sup>8,9</sup>.

En este contexto cabe situar el hecho de que las capas de flujo adyacentes a la membrana no se comporten igual que las más distantes, pues la propia laminaridad del flujo hace que varíen la disolución y la duración del contacto con la membrana. Constituyen las denominadas *capas límite* (boundary layer), tanto en el flujo de sangre como en el de dializado, y es, desde y hacia, donde se produce el transporte efectivo de solutos a través de la membrana. Afecta principalmente al transporte de solutos de bajo peso molecular, inferior a 200 D, a diferencia de los de alto peso, mayor de 5.000 D, que se ven más afectados por la resistencia de la propia membrana. Lysaght y Baurmeister estiman que los efectos de la *capa límite* pueden determinar del 25 al 75% de la resistencia global a la transferencia de solutos. Se intenta minimizarlos recurriendo a introducir obstáculos que modifiquen la geometría de la superficie o a propulsar los flujos, aunque tampoco es un tema que se pueda considerar resuelto. En consecuencia, parece razonable aceptarlo como un componente más de los que definen la relación *permeabilidad/resistencia* propia de cada membrana.

### Membrana y dosificación de la diálisis

Numerosos estudios<sup>6,10,11</sup> han puesto de manifiesto que existen membranas sintéticas con coeficientes de cribado para solutos de alto y medio peso molecular, comparables a los de la membrana basal glomerular. Por tanto, no es predecible que se vayan a producir en el futuro progresos significativos en este aspecto. En este sentido podemos constatar que

algunas membranas de AN 69S y polisulfona presentan una tasa de transferencia de solutos superior a la transferencia de la sangre, especialmente en lo referente a solutos de medio y alto peso molecular. En estas circunstancias, la única forma de incrementar la depuración sería añadir otro proceso físico al transporte de masa, como por ejemplo la absorción. Dicho proceso adicional constituirá en el futuro un mecanismo necesario a tener presente para incrementar la transferencia, especialmente en lo que se refiere a moléculas de gran tamaño y aquellas unidas a proteínas u otros elementos de la sangre. Paralelamente habrá que atender a los posibles efectos secundarios que puedan derivarse de tales fenómenos, en previsión de que pudieran depurarse factores esenciales.

Atendiendo exclusivamente a criterios convencionales de dosificación, resulta más adecuado contrastar siempre cifras de «aclaramiento semanal», litros/semana, suministrado o prescrito, que datos de «aclaramiento instantáneo» mililitros/minuto, que pueda proporcionar un dializador o técnica. De esta forma tenemos en cuenta otras variables determinantes, fundamentalmente el tiempo de aplicación y los flujos de sangre y líquido de diálisis. Esta es la única manera de establecer comparativamente, de forma objetiva, el rendimiento de varias membranas o técnicas. Incluso se puede hacer referencia comparativa a la depuración del riñón natural<sup>12,13</sup>.

Si se utilizan otros métodos de prescripción, como por ejemplo el modelo cinético de la urea, también puede ser relevante la influencia de la membrana. Así existe cierta evidencia que para una determinada «dosis normalizada» de diálisis, Kt/V, la tasa de catabolismo proteico observado, PCR, varía en función del tipo de membrana empleado<sup>14</sup>. En efecto, la relación entre Kt/V y PCR es radicalmente distinta cuando se consideran varias membranas diferentes. Probablemente, en este aspecto intervengan más factores que la simple capacidad de depuración. Uno de los referidos factores podría ser la propia composición química o naturaleza de la membrana.

### CRITERIOS DE BIOCOMPATIBILIDAD

Definir el término biocompatibilidad es difícil. Podríamos decir que engloba toda la serie de interacciones específicas e inespecíficas que ocurren entre el enfermo y el procedimiento de la diálisis, y, en el caso que nos ocupa, las directamente implicadas con la membrana del dializador<sup>14</sup>.

Cada polímero cuenta con diferentes grupos funcionales que vienen a definir sus características químicas.

micas. Según su grado de polaridad o carga iónica se podrán formar puentes de hidrógeno y enlaces electrostáticos con las proteínas de la sangre.

La influencia de los restos polares de la superficie de la membrana también requiere un estudio en profundidad. Se ha valorado el efecto de la sustitución de los grupos OH en rangos que variaban del 1 al 80%, concluyéndose que tal sustitución es importante, pero que no justifica por sí sola los diferentes comportamientos de la membrana<sup>15</sup>. Así, en el hemofán no llega a sustituirse un 5% de sus OH con dietil amino etanol (DEAE); sin embargo, se induce una concentración de C3a que viene a ser el 60% de la del cuprofán<sup>16</sup>. Esta desproporción se atribuye a que no sólo influye la cantidad de OH presentes, sino su «reactividad», la cual viene influida por otros factores, como pueden ser la vecindad de otros grupos funcionales o la propia disposición estérica. Así se entendería que aunque el DEAE sólo sustituyese una mínima parte de los grupos OH, se trataría de la sustitución selectiva de los más activos y, por lo tanto, los que tuviesen mayor participación en la reactividad general de la membrana.

La magnitud de la activación del complemento suele relacionarse con la presencia de grupos OH<sup>-</sup> en la superficie; sin embargo la ausencia de éstos tampoco puede considerarse como un elemento definitivo de su biocompatibilidad. Las proteínas absorbidas por las membranas, en particular por las más hidrofóbicas, pueden mantener su configuración original, modificarla o desnaturalizarse. De este modo pueden surgir OH que no proceden de la propia estructura química de la membrana, sino de la degradación de las proteínas absorbidas sobre su superficie.

### Absorción de proteínas

Cualquier membrana artificial que entre en contacto con la sangre ejercerá sobre ésta algún tipo de interacción, fundamentalmente mediante fenómenos ligados a la absorción de proteínas, por lo que hay que significar ciertas reglas generales de tal proceso:

- 1) La absorción disminuye al acercarse al punto isoelectrico de la proteína.
- 2) La absorción de múltiples proteínas plasmáticas es simultánea y competitiva.
- 3) La absorción y desorción sucesivas de las diferentes proteínas hace que formen un lecho sobre la superficie de la membrana que afecta los fenómenos de transporte y cuya composición también se modifica sucesivamente a lo largo del proceso.
- 4) El transporte colectivo aumenta la tasa de absorción de proteínas.
- 5) La interacción e incluso desnaturalización de las

proteínas absorbidas, es mayor cuanto mayor es la energía libre de superficie de la membrana; la cual, a su vez, aumenta con el grado de cristalización del polímero.

Es evidente que para que estos grupos funcionales de la membrana reaccionen con las proteínas necesitarán estar en contacto con ellas; en conclusión, sólo serán reactivos aquellos grupos que pertenezcan a cadenas situadas en la superficie de la membrana para que puedan entrar en contacto con la sangre, y que en tal cadena queden adecuadamente orientados hacia el exterior. Esta *accesibilidad* de los grupos reactivos contribuye a explicar la importancia de factores tales como la *rugosidad*, a la hora de definir las características de la membrana y que, esquemáticamente, se han presentado en la [tabla I](#).

### Evaluación cuantitativa de la biocompatibilidad

Gran parte de los fenómenos adversos actualmente aceptados como dependientes del grado de biocompatibilidad de la membrana se relacionan con dos eventos biológicos de los muchos que se pueden observar durante la diálisis: activación del sistema del complemento y generación de interleuquinas<sup>17</sup>. En la actualidad se viene prestando gran atención a la activación de monocitos con liberación de ciertos mediadores de la respuesta inmune. En este sentido se produce toda una constelación de fenómenos en todo comparables al mecanismo fisiopatológico de la inflamación y la hipersensibilidad, que tanto dependen de la función de los mononucleares<sup>18</sup>.

En mayor o menor grado, todas las membranas disponibles activan el complemento y son capaces de generar cantidades variables de interleuquinas. En general, las membranas derivadas de la celulosa, como el cuprofán, se relacionan fundamentalmente con la activación del complemento; y las membranas sintéticas de alta permeabilidad, con la producción de interleuquinas. Sin embargo, ambos fenómenos están siempre presentes, incluso a causa de otros componentes, como las características del líquido de diálisis que interviene de forma significativa, especialmente en lo referente a la generación de interleuquinas. En efecto, la contaminación bacteriana y el acetato inducen activación de los monocitos, independientemente del tipo de membrana utilizado.

Podemos considerar que existen tres caminos o «vías» de activación íntimamente ligadas a estos fenómenos biológicos, es decir, a la biocompatibilidad. Estas vías son:

- 1) Activación del complemento con generación de anafilatoxinas C5a (interacción membrana-sistemas plasmáticos).

2) Producción de interleuquinas por activación de los monocitos (interacción membrana-elementos celulares).

3) Influencia del líquido de diálisis a través de sus componentes, especialmente en lo que se refiere a la contaminación bacteriana o sus productos, como son las endotoxinas.

### Valoración de la activación del complemento

La activación del complemento relacionada con las membranas de hemodiálisis no se produce por la vía clásica, sino por la alternativa, originándose componentes con actividad anafilotóxica y quimiotáctica; a su vez se pueden activar neutrófilos y monocitos con aumento de su adherencia, desgranulación y liberación de enzimas intracelulares. Diversas determinaciones, como las citoquinas, interleuquinas 1, 2 ó 6 factor de necrosis tumoral o elastasa granulocitaria, se corresponden con la presencia de ciertos componentes activos del complemento, aunque no deben confundirse con determinaciones de su actividad funcional última.

La cuantificación de la vía alternativa del complemento se viene sustentando en la de los siguientes componentes que, por su actividad y estequiometría, alcanzan en la cascada significados diferentes:

1) C3, precursor distante de la molécula efectora, pues aún se conocen insuficientemente los mecanismos de amplificación/inhibición que regulan la producción de C5. En la cadena de activación, su eficacia viene a ser el 20% de la del C5 (equimolaridad 5:1)<sup>16</sup>.

2) C3a, de generación más intensa y, por lo tanto, cuantificación más asequible, pero poco estable tanto por su participación en la vía de activación, como por hidrolizarse en C3a des-Arg, inactivo.

3) C3a des-Arg, metabolito que alcanza mayores concentraciones y de mayor persistencia. Es más fácilmente mensurable, pero inactivo y desviado de la cadena de activación, de la que no pasa de ser un marcador indirecto.

4) C5a, se encuentra muy fugazmente y en concentraciones muy bajas, que a menudo apenas superan los límites de detección.

5) C5a des-Arg, metabolito que alcanza mayores concentraciones y de mayor persistencia. Presenta una actividad equivalente al 20% de la del C5a.

6) C5b-9, constituye el «complejo de ataque» a la membrana, que a su vez cuanta con mecanismos de regulación de las respuestas.

### Consideraciones cinéticas en la interpretación de la activación del complemento<sup>8</sup>

Una vez desencadenado el proceso de activación del complemento, la diversidad de las interrelaciones que se producen durante el mismo, así como las constantes de asociación y equilibrio con los distintos receptores celulares, determinan que, incluso en condiciones de equilibrio, sólo una pequeña fracción de C5a (2,3-2,2%) se ligue a los receptores. A su vez, a concentraciones plasmáticas de C5a superiores a los 40-60 mg/dl, se estabiliza la fracción de receptores ocupada, que se mantendría constante aunque siguiera aumentando la concentración de C5a.

### Cinética del enlace C5a-receptor

La consecución del estado de equilibrio  $C5a \leftrightarrow C5a$  receptor, cifrado éste en un 50%, requiere al menos 90 segundos. Sin embargo, menos del 25% del efluente permanece en el dializador durante 17 s y no llega al 1% el que llega a estar 90 s. Esto permite suponer que, incluso en las condiciones más favorables, según los cálculos cinéticos de los autores, durante esos 17 s escasamente se completaría el 10% de la reacción. Cabe considerar, por lo tanto, que aunque las concentraciones de C5a en un dializador de celulosa regenerada son suficientes para inducir la secreción de IL, la cinética de la reacción de enlace C5a-receptor es demasiado lenta para que llegue a completarse durante el tiempo que la sangre se encuentra dentro del dializador. Esta reacción podrá continuarse por las líneas de retorno e incluso en el torrente circulatorio del propio paciente, pero en este punto tampoco cabe olvidar el proceso degradativo que sufre el componente C5a, como se verá a continuación.

### Cinética de la conversión del C5a en C5a des-arginina

Simultáneamente a la unión con los receptores de monocitos y polimorfonucleares, el C5a es hidrolizado por una N-carboxipeptidasa plasmática que libera un resto de arginina y convierte así el componente C5a en C5a des-Arginina.

La importancia de esta reacción radica en que C5a des-Arg es 5 veces menos activa que C5a. Por otra parte, aunque la inactivación sérica de C5a sea más lenta que la de C3a, la conversión del 50% del componente (estado de equilibrio de la reacción) se produce entre 30 y 90 s. Esto permite suponer que la hidrólisis de C5a a C5a des-Arg es más rápida que la unión del C5a a los receptores celulares, lo que se traduce en una disminución efectiva del componente activo C5a y, en consecuencia, del alcance de la activación monocitaria.



### Complemento y citoquinas

Resulta controvertida<sup>19</sup> la actuación de los componentes del complemento C3a y C5a, discutiéndose si desencadenan una señal suficiente no sólo para iniciar la transcripción de mRNA de las citoquinas, sino para completar su síntesis y liberación. Algunos estudios muestran que monocitos expuestos *in vitro* a membranas de diálisis tales como el cuprofán liberan menores cantidades de IL-1, TNF e IL-6 que los propios controles. El contacto de los monocitos con membranas activadoras del complemento se traduce en la acumulación del mRNA de estas citoquinas, pero sin que sea detectable la traducción de las proteínas. Cabe especular que la producción de interleuquinas se regule principalmente a niveles post-transcripción y, en cualquier caso, se mantiene la incertidumbre sobre el alcance fisiológico real de estas alteraciones bioquímicas<sup>20</sup>.

Por otra parte, se empiezan a conocer mecanismos amortiguadores<sup>21</sup> que modulan la respuesta inflamatoria desencadenada por las citoquinas y a los que pudieran deberse las diferencias entre los resultados de los ensayos *in vitro* e *in vivo*<sup>22</sup>. Así, las mismas células que sintetizan la IL-1 producen también un receptor antagonista (IL-1 Ra), mediante diferente regulación de su expresión genética.

Algo análogo sucede con el TNF. Cuando neutrófilos y monocitos se estimulan por agonistas como el C5a, se desencadenan mecanismos de degradación proteolítica de los correspondientes receptores que conducen a la liberación de un receptor soluble del TNF (sTNFR) ajeno a la estructura celular y que, por lo tanto, no desencadena el efecto, aunque se le llegue a unir el propio TNF.

Otro mecanismo modulador se ha relacionado con la respuesta a los lipopolisacáridos bacterianos. En este sentido se ha identificado al menos un par de proteínas: *agonista/antagonista*, (*LBP/BPI*). Como agonista actúa una proteína de enlace (LBP) que aumenta la sensibilidad del receptor a los lipopolisacáridos, y sin la cual no se produciría respuesta celular. Por el contrario, cuando LPS, TNF u otros agentes activasen el proceso de degranulación, los propios neutrófilos liberarían otra proteína reguladora de la permeabilidad (BPI), que ejercería la función antagonista al actuar como un retroinhibidor de la activación fagocitaria.

El comportamiento de las diferentes membranas en relación con las citoquinas tampoco es fácil de comparar debido a las diferentes técnicas analíticas empleadas. Los diferentes estudios parecen coincidir en que las variaciones no se producen tanto por las membranas utilizadas cuanto por el tiempo que lleva el paciente en diálisis<sup>23</sup>. A su vez aparecen resultados contradictorios según se determinen las citoquinas liberadas espontáneamente tras las sesiones de

diálisis o, por el contrario, las inducidas por fitohemaglutininas sobre moleculares que han estado en contacto con los dializadores. Cuando se ponen en contacto con endotoxinas, las células mononucleares de pacientes que vienen siendo dializados con cuprofán muestran una producción de citoquinas menor que los controles; esta respuesta se «normaliza» cuando el mismo paciente pasa a dializarse con membranas «biocompatibles» tales como PMMA o PS.

### Otras alteraciones relacionadas con el complemento<sup>23</sup>

No hay muchos estudios que permitan la comparación de las diferentes membranas por las concentraciones plasmáticas intradialíticas de C4a, tanto por las diferencias en las técnicas como por las dificultades estadísticas debidas al número de casos.

El recuento leucocitario se ha utilizado como una estimación indirecta, aunque con una diferente evolución en el tiempo. El recuento cae a los 15 minutos de iniciarse la sesión, pero se restablece de inmediato y, sea cual sea la intensidad de la reducción, se normaliza al cabo de una hora de diálisis. Esta reversibilidad permite discutir la trascendencia del secuestro pulmonar de los neutrófilos, pues viene a demostrar que los neutrófilos marginados de la circulación no migran al interior del parénquima pulmonar. En modelos experimentales se ha comprobado que ni asociadas la activación del complemento y la de los neutrófilos, bastarían para producir lesiones pulmonares si no concurren otros factores<sup>24</sup>.

El sistema del complemento y el de la coagulación presentan interacciones que complican aún más la interpretación de resultados. Hay proteinasas que pueden actuar en ambas cascadas. Así, la C3-convertasa puede escindir la protrombina en trombina + factor XIIa, mientras que trombina y plasmina pueden activar los componentes C3 y C5, ofreciendo otro mecanismo de activación del complemento por los materiales que carecen de grupos funcionales activadores.

La elastasa liberada de los granulocitos se inactiva de inmediato al unirse a una  $\alpha_1$ -proteinasas (92%) y una  $\alpha_2$ -macroglobulina (8%), complejos ambos retenidos por el sistema reticuloendotelial. El aumento en la liberación de elastasa no se relaciona tanto con el de la concentración de C3a en la fase fluida cuanto con la carga catiónica de la superficie de la membrana, y en cualquier caso se aprecia una variabilidad interindividual tan acusada que impide, por ahora, alcanzar conclusiones firmes.

Diversos estudios asocian el AN69 con un aumento en la producción de bradiquinina. Parece que las membranas con una carga negativa considerable, como las de poliacrilonitrilo, activan el sistema intrínseco de la coagulación, lo que no se detecta *in vivo* con otras membranas tales como cuprofán o hemofán.

La variación de la  $\beta_2$ -microglobulina ha sido objeto de interpretaciones encontradas, hasta que las concentraciones se han referido a su volumen de distribución, ajustando los cálculos a la pérdida de volumen experimentado durante la sesión. Pese a contradictorios comportamientos celulares *in vitro*<sup>25</sup>, se ha concluido que, al contrario de lo inicialmente supuesto, no se trata tanto de que unas membranas aumenten la producción de  $\beta_2$ -microglobulina, sino que hay otras que remueven los depósitos de la proteína, bien por ultrafiltración o bien por simple absorción<sup>26</sup>. En cualquier caso, las membranas de alta filtración que reducen las concentraciones de  $\beta_2$ -microglobulina no alcanzan a remover las tasas de síntesis cotidiana, en torno a los 150-200 mg/día<sup>27</sup>. En consecuencia, el efecto de remoción se manifiesta de forma aguda tras cada sesión de diálisis<sup>24</sup>, sin llegar a mostrar una proyección crónica. Por otra parte, se ignoran los acontecimientos fisiológicos subsiguientes a este fenómeno e incluso si efectivamente previene las complicaciones amiloides relacionadas con la diálisis a largo plazo.

**Información comparativa de las membranas**

Pese a la abundancia de estudios sobre los elementos de «biocompatibilidad» de las diferentes

membranas, su comparación resulta harto delicada debido a muy diversos factores de variabilidad entre los que destacan:

- 1) Variación en la elección de parámetros marcadores.
- 2) Variación en las técnicas empleadas y los procedimientos seguidos.
- 3) Variación en los tratamientos estadísticos aplicados.
- 4) Variación en la procedencia de las membranas: fabricantes y superficie de los dializadores.
- 5) Escasez bibliográfica de resultados cuantitativos completos, debido a la inclinación, muy generalizada, a sustituirlos por gráficos de tendencia.

En estos términos, el examen conjunto de la abundante literatura disponible adquiere un carácter fundamentalmente orientativo, en el que caben graves reservas de comparación.

Siguiendo una revisión de este tipo, como la que pudiera practicar el clínico ordinario, hemos elaborado la Tabla II que no llega a completar la información de tres de los parámetros escogidos, pese a referirse a las membranas más intensamente estudiadas. Dicha tabla presenta la variación porcentual de viertas variables respecto al estado basal, relacionada con nueve membranas diferentes.

**Tabla II**

Basal 100%		CU	AC	TAC	PMMA	PS	AN69	EVAL	PAN	HEM
Leucoc.	15'	40	70	76	85	70	93	60	80	80
	60'	98	90	96	86	85	98	90	92	90
C3a-des Arg	15'	380	290	270	85	205	-20		150	
	15'	390		25	180	20	20	180	145	
C5a	60'	210		5	120	5	5	50	60	
	30'	115	110	80	240	110	105			80
Elastasa	120'	235	170	130	115	235	145			180
	$\beta_2$ -mic	100	68	63	65	50	60			

*Legenda:* CU: Cuprotán; AC: Acetato de celulosa; TAC: Triacetato de celulosa; PMMA: Polimetilmetacrilato; PS: Polisulfona; AN69: Copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato sódico; EVAL: Polietilenvinilalcohol; PAN: Poliacrilonitrilo; HEM: Hemofán; Leucoc: Recuento leucocitario;  $\beta_2$ -mic:  $\beta_2$ -microglobulina, se expresa en proporción remanente al final de la sesión; la diferencia se atribuye a remoción por la diálisis.

*Observaciones:* La primera columna expresa la variable determinada. La segunda, el tiempo, en minutos, transcurrido desde el comienzo de la sesión hasta la toma de muestras, excepto para la  $\beta_2$ -microglobulina, que se estima al final de la sesión y sobre volúmenes de distribución ajustados. Las cifras indican la determinación porcentual de cada variable frente al estado basal, que se toma como 100%. Las casillas en blanco responden a falta de datos publicados o a que los encontrados en la bibliografía se han obtenido en condiciones, o se expresan en términos, que no permiten su correspondencia con los contenidos en la presente tabla.

La información de la tabla II se refiere a variables de laboratorio, cuyo valor predictivo de ulteriores tasas de morbimortalidad no se ha definido aún con precisión.

Complementariamente, las tablas III-a y III-b, tomadas de Levin<sup>28</sup>, presentan los resultados de un estudio realizado en cinco centros de cuatro países di-

ferentes, relativo a la percepción por facultativos y pacientes de diferentes síntomas intradialíticos relacionados con diversos dializadores.

Como podemos ver, el examen individual o conjunto de los tres bloques de información coincide en resultar poco resolutivo en la detección de diferencias nítidas entre las membranas.

**Tabla IIIa.** Proporción (%) de síntomas intradialíticos notificados por los facultativos

	CU <sup>1</sup>	CU <sup>2</sup>	CD 4000 <sup>3</sup>	T 150 <sup>4</sup>	Duo-flux <sup>5</sup>	F 60 <sup>6</sup>	Filtral <sup>7</sup>
Dolor torácico .....	0,5	2,4	2,2	1,4	0,9	2,2	2,9
Dolor lumbar .....	0,5	0,5	0	0,9	0	0,4	0
Prurito .....	6,7	7,1	7,4	5,2	4,6	4,9	3,8
Hipotensión .....	10,9	9,0	13,0	11,3	12,6	13,9	9,6
Náuseas .....	3,8	2,4	3,5	3,3	1,4	4,0	1,4
Vómitos .....	1,4	1,4	0,9	0,5	0	0,4	0
Calambres .....	9,0	6,6	4,8	4,7	5,6	5,4	6,7
Cefaleas .....	1,9	2,4	3,0	1,9	0,9	4,9	4,8
Escalofríos .....	0	0,5	0,9	0,9	0	1,8	0
Fiebre .....	0	0	0	0	0	0	0
Trendelenburg .....	0,5	1,9	0,4	1,9	0,9	1,8	1,0

*Leyenda:* 1: Cuprofán en placas; 2: Cuprofán fibra hueca; 3: Acetato de celulosa 1,4 m<sup>2</sup>; 4: Polimetilmetacrilato; 5: Acetato de celulosa 1,5 m<sup>2</sup>; 6: Polisulfona; 7: Copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato sódico (AN69).

**Tabla IIIb.** Proporción (%) de síntomas intradialíticos notificados por los pacientes

	CU <sup>1</sup>	CU <sup>2</sup>	CD 4000 <sup>3</sup>	T 150 <sup>4</sup>	Duo-flux <sup>5</sup>	F 60 <sup>6</sup>	Filtral <sup>7</sup>
Dolor torácico .....	22,8	20,2	14,4	9,1	20,7	10,2	14,7
Dolor lumbar .....	10,8	13,9	7,5	7,1	10,8	7,5	1,9
Prurito .....	32,7	40,0	45,4	34,4	35,9	29,4	31,6
Crisis hipoten. ....	34	31	32	24,6	23,2	16,3	26,2
Náuseas .....	12,2	15,0	12,5	17,2	7,3	10,5	5,0
Vómitos .....	1,4	8,6	4,2	4,6	0	1,3	0
Nervios .....	9,9	13,3	17,5	11,8	9,4	5,1	10,3
Cefaleas .....	24,0	22,4	18,4	23,5	23,1	23,5	24,3
Calambres .....	31,6	26,2	24,6	24,7	23,1	21,2	26,5
Escalofríos .....	4,0	6,4	4,3	4,7	5,1	8,6	7,3
Fiebre .....	3,8	7,0	7,4	2,4	11,2	5,0	9,9

*Leyenda:* 1: Cuprofán en placas; 2: Cuprofán fibra hueca; 3: Acetato de celulosa 1,4 m<sup>2</sup>; 4: Polimetilmetacrilato; 5: Acetato de celulosa 1,5 m<sup>2</sup>; 6: Polisulfona; 7: Copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato sódico (AN69).

Este carácter se viene a confirmar en la tabla IV, del mismo trabajo de Levin, que muestra la diferente sensibilidad de los facultativos de cada uno de los cinco centros para detectar siete complicaciones comunes de las registradas en la tabla IIIa.

Evidentemente se pueden formular múltiples explicaciones que puedan justificar las variaciones detectadas; así, diferencias étnicas y culturales, dife-

rencias en los procedimientos de diálisis aplicados en cada caso o diferencias en la efectividad de cada equipo al registrar los síntomas y cumplimentar los formularios. Pero, en cualquier caso, subrayan la influencia de la experiencia particular de cada equipo clínico y contribuyen a relativizar buena parte de la información científica disponible sobre la biocompatibilidad de las membranas.

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LAS MEMBRANAS

**Tabla IV.** Proporción (%) de síntomas intradialíticos notificados por los facultativos de cada centro.

	CU <sup>1</sup>	CU <sup>2</sup>	CD 4000 <sup>3</sup>	T 150 <sup>4</sup>	Duo-flux <sup>5</sup>	F 60 <sup>6</sup>	Filtral <sup>7</sup>
<b>Dolor torácico</b>							
Chicago .....	0	0	0	2,5	0	0	0
Detroit .....	0	2,27	1,9	2,1	2,0	0	2,1
Osaka .....	2,2	7,1	8,3	2,1	2,5	10,2	13,5
Rostock .....	0	0	0	0	0	0	0
Estocolmo .....	0	2,8	0	0	0	0	0
<b>Dolor lumbar</b>							
Chicago .....	0	0	0	0	0	0	0
Detroit .....	0	0	0	4,3	0	0	0
Osaka .....	2,2	0	0	0	0	0	0
Rostock .....	0	2,1	0	0	0	2,1	0
Estocolmo .....	0	0	0	0	0	0	0
<b>Prurito</b>							
Chicago .....	0	0	0	0	0	0	0
Detroit .....	33,3	27,3	20,7	17,0	20,2	18,7	12,7
Osaka .....	2,2	2,4	2,1	2,1	0	2,0	0
Rostock .....	0	0	0	0	0	0	0
Estocolmo .....	0	5,6	15,6	6,4	0	2,9	5,4
<b>Hipotensión</b>							
Chicago .....	0	0	0	0	0	2,3	0
Detroit .....	2,6	9,1	0	2,1	12,0	6,2	6,4
Osaka .....	46,7	33,3	54,2	44,7	50,0	51,0	43,2
rostock .....	2,1	2,1	8,3	4,2	2,1	4,2	2,1
Estocolmo .....	0	0	0	0	0	0	0
<b>Náuseas</b>							
Chicago .....	2,4	0	0	0	0	0	0
Detroit .....	10,3	4,5	7,5	8,5	2,0	8,3	0
Osaka .....	6,7	0	2,1	4,3	5,0	0	2,7
Rostock .....	0	0	2,1	2,1	0	10,4	2,1
Estocolmo .....	0	0	3,1	0	0	0	2,7
<b>Calambres</b>							
Chicago .....	0	0	0	0	0	0	0
Detroit .....	15,4	13,6	3,8	4,3	16,0	12,5	19,1
Osaka .....	13,3	4,8	4,2	2,1	2,5	6,1	2,7
Rostock .....	12,5	10,4	12,5	12,5	4,2	6,2	8,3
Estocolmo .....	2,8	2,8	3,1	3,2	2,8	0	0

Legenda: 1: Cuprofán en placas; 2: Cuprofán fibra hueca; 3: Acetato de celulosa 1,4 m<sup>2</sup>; 4: Polimetilmetacrilato; 5: Acetato de celulosa 1,5 m<sup>2</sup>; 6: Polisulfona; 7: Copolímero de acrilonitrilo y metililsulfonato sódico (AN69).

**CRITERIOS ECONOMICOS**

Otro elemento de clasificación es el precio, que puede variar en proporción de 1 a 5, desde los dializadores de celulosa regenerada hasta algunos de alto flujo. Dado que los aspectos económicos se estudian en otro capítulo del presente informe, no le dedicaremos aquí más espacio.

**RESUMEN Y CONCLUSION**

La clasificación estructural tiene un valor didáctico y descriptivo, pero sería una ligereza generalizar al grupo las características de una membrana con-

creta. Como se indicó en su momento, deberá valorarse individualmente cada membrana, considerada en conjunto con las restantes variables que caractericen la técnica de diálisis empleada.

La funcionalidad y la biocompatibilidad de un dializador vienen caracterizadas por la combinación de diferentes variables, flexibles y abiertas a nuevos estudios que permitan precisar su significado; es evidente que, en estas condiciones, no se pueden adoptar como elementos de referencia para clasificar las membranas en categorías rígidas y cerradas.

En cualquier caso, y centrándonos en el papel específico de la membrana, el grado de biocompatibilidad depende de la naturaleza del material y de las modificaciones introducidas en el proceso de fabricación. En este sentido es crucial tener en cuen-

ta la permeabilidad y la capacidad de absorción. En efecto, los marcadores bioquímicos de biocompatibilidad comúnmente utilizados (C5a o interleuquinas) pueden atravesar la membrana o quedar adheridos a ella, con lo que sus niveles circulantes no reflejarían realmente la tasa genuina de generación<sup>29</sup> ni sus efectos definitivos, debido a los complejos mecanismos de regulación que se ponen en juego y que aún no se pueden precisar. Un buen ejemplo de ello es la cinética de la  $\beta_2$ -microglobulina durante la diálisis, en la que, además, un proceso de distribución diferencial en los diferentes compartimientos orgánicos puede modificar los niveles circulantes<sup>30</sup>.

En síntesis, vemos que se pueden elaborar hipótesis muy sugestivas, sobre un conjunto de indicios que, sin embargo, no pueden elevarse a la categoría de pruebas en tanto no se demuestre su correlación con los resultados clínicos, morbimortalidad, que definen la efectividad del tratamiento crónico por hemodiálisis.

Finalmente, concluimos que transferencia de masas (funcionalidad), biocompatibilidad y precio constituyen criterios para definir la selección de una membrana, que no deben disociarse del conjunto de la prescripción de la diálisis.

A falta de resultados clínicos concluyentes se comprende que Mujais<sup>28</sup> planteara la siguiente jerarquía de criterios para la elección de dializador: 1) prescripción de la diálisis; 2) funcionalidad del dializador; 3) coste, y 4) biocompatibilidad.

## INFORMACION COMPLEMENTARIA

Con objeto de sistematizar la información de los operadores diseñamos un modelo de ficha de encuesta que se remitió a los agentes que operan en España, así como a la organización empresarial, FENIN. Tal ficha de recogida de datos, *Anexo I*, comprende sendos bloques de información referidos a: 1) especificaciones de funcionalidad, y 2) especificaciones de biocompatibilidad. Las primeras, de funcionalidad, son las contenidas en la Norma *UNE 111-325-89, Hemodializadores, hemofiltros y hemoconcentradores*; de ahí que incluyan algunas variables como la distensibilidad o la dialisancia, que hoy tienen menor interés que en el momento de elaborarse la norma. Las segundas se han formulado «ad hoc» para el presente informe, por tratarse de las que suscitan mayor consenso entre los expertos.

En coherencia con el criterio de valoración individualizada que se viene sosteniendo, en el *Anexo II* se ofrece la información facilitada por las empresas fabricantes o distribuidoras de dializadores en Es-

paña. Esta agencia de evaluación de tecnologías sanitarias ha reproducido fielmente la información recibida, sin proceder a su contrastación ni verificación. En consecuencia, tal información queda bajo la exclusiva responsabilidad de las empresas que la han facilitado y que la sustentan bien en estudios internos, bien en información bibliográfica o bien en información facilitada por los proveedores de las membranas.

En este sentido advertimos al lector que debe prestar especial atención a las llamadas a pie de página relativas a la forma en que se expresan los resultados, sus magnitudes, el método por el que se han obtenido o las moléculas de referencia en variables tales como pueden ser los aclaramientos o los coeficientes de cribado, ya que no siempre las respuestas se han formulado en los mismos términos en que se expresaba la encuesta en la ficha de recogida de datos presentada en el Anexo I.

## Bibliografía

1. International Standard: Plastics Vocabulary. *ISO 472*, 1988.
2. Lysaght MJ: Hemodialysis membranes in transition. *Contrib Nephrol* 61: 1-17, 1988.
3. Cheung AK, Hohnholt M, Leypoldt JD, De Spain M: Hemodialysis membrane biocompatibility: The case of eritropoietin. *Blood Purif* 9: 153-163, 1991.
4. Henderson LW, Cheung AK, Chenoweth DE: Choosing a membrane. *Am J Kidney Dis* 3: 5-20, 1983.
5. Radovich JM: Composition of polymer membranes for therapies of end-stage renal disease. En Bonomini V y Berland Y (eds): *Dialysis Membranes: structure and Predictions. Contrib Nephrol*. Basel, Karger, vol. 113, pp. 11-24, 1995.
6. Hemodializadores, hemofiltros y hemoconcentradores. *UNE 111-325-89*.
7. Agishi T: Functional classification of hemodialyzer and hemofilter, and disease state of their application. *J Jpn Soc Dial Ther* 27: 331-333, 1994.
8. Colton CK: Analysis of membrane process for purification. *Blood Purification* 5: 202-251, 1987.
9. Sprenger KGB, Stephan H, Kratz W, Huber K, Franz HE: Optimizing hemodialfiltration with modern membranes. *Contrib Nephrol* 46: 43-60, 1985.
10. Streicher E, Schneider H: The development of a polysulphone membrane. A new perspective in dialysis? *Contrib Nephrol* 46: 1-13, 1985.
11. Brunner H, Mann H, Stiller S, Sberth HG: Permeability of middle and higher molecular weight substances. Comparison between polysulphone and cuprophane dialyzers. *Contrib Nephrol* 46: 33-42, 1985.
12. Quellhorst E: New Trend in blood purification. *Life Support Systems* 1: 207-216, 1983.
13. Leonard EF: Dialysis membranes Proc *EDTA-ERA* 21: 99-100, 1984.
14. Lindsay RM: Optimization of dialysis by membrane type. *Nefrología* 10, S3: 6-10, 1990.
15. Woffindin C, Hoenich NA, Matthews JNS: Cellulose-based haemodialysis membranes: Biocompatibility and functional performance compared. *Nephrol Dial Transplant* 7: 340-345, 1992.



## CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LAS MEMBRANAS

16. Henderson LW, Chenoweth D: Biocompatibility of artificial organs: an overview. *Blood Purification* 5: 100-111, 1987.
17. Shaldon S, Koch KM, Bingel M, Lonnemann G, Dinarello CA: Interleukin-1 and its relation to biocompatibility in hemodialysis. *Nefrología* 7, S3: 21-25, 1987.
18. Dinarello CA: The biology of interleukin 1 and its relevance in hemodialysis. *Blood Purif* 1: 197-224, 1983.
19. Pertosa G, Gesualdo L, Tarantino EA, Ranieri E, Bottalico Davide y Schena FP: Influence of hemodialysis on interleukin-6 production and expression by peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 43 (suppl. 39), S149-S153, 1993.
20. Thylén P, Lundahl J, Fernvik E, Hed J, Svenson S, Jacobson S: Mobilization of an intracellular glycoprotein (Mac-1) on monocytes and granulocytes during hemodialysis. *Am J Nephrol* 12: 393-400, 1992.
21. Colton CK, Ward RA, Shaldon S: Scientific basis for the assessment of biocompatibility in extracorporeal blood treatment. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Suppl. 2): 11-17, 1994.
22. Herbelin A, Nguyen AT, Ureña P, Descamps-Lacha B: Induction of cytokines by dialysis membranes in normal Whole Blood: a new in vitro assay for evaluating membrane biocompatibility. *Blood Purif* 10: 40-52, 1992.
23. Churchill D: Efficiency and biocompatibility of membranes. En Bonomini V y Berland Y (eds): *Dialysis Membranes: structure and predictions. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, vol. 113, pp. 60-71, 1995.
24. Mujais SK, Ivanovich P, Bereza LA, Vidovich M: Biocompatibility and the clinical choice of dialysis membranes. En Bonomini V y Berland Y (eds.): *Dialysis membranes: structure and predictions. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, vol. 113, pp. 101-109, 1995.
25. Zaoui PM, Stone WJ y Hakim RM: Effects of dialysis membranes on  $\beta_2$ -microglobulin production and cellular expression. *Kidney Int* 38: 962-968, 1990.
26. Wehle B, Bergström J, Kishimoto L, Lantz B, Levin N y Klinkmann H:  $\beta_2$ -microglobulin and granulocyte elastase. *Nephrol Dial Transplant* 8 (suppl. 2): 20-24, 1993.
27. Marsen TA, Pollok M, Baldamus CA: Influence of various hemofilter membranes in elimination of  $\beta_2$ -microglobulin during dialysis treatment. *Dial and Transplant* 12, 21: 788-805, 1992.
28. Levin NW, Zasuwa G: Relationship between dialyser type and signs and symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 8 (Suppl. 2) 30-39, 1993.
29. Martín-Malo A, Castillo D, Castro M, Pérez R, Ríos A, Jaraiba M, Aljama P: Biocompatibility of dialysis membranes: A comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 6: S2, 55-58, 1991.
30. Flöge J, Granolleras C, Bingerl M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM, Shaldon S:  $\beta_2$ -microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol Dial Transpl* 1: 223-228, 1987.