

CAPITULO I

Hemodiálisis: Evolución histórica y consideraciones generales

F. Alvarez-Ude

Hospital General de Segovia

UN BREVE PASEO POR LA HISTORIA

Hace 35 años, Clyde Shields, un paciente con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), atendido en la pequeña unidad de diálisis para enfermos agudos de la Universidad de Washington, en Seattle, fue incluido en programa de hemodiálisis (HD) periódicas, al poderse disponer por primera vez de un acceso vascular permanente («shunt» de teflón) desarrollado por Belding Scribner y Wayne Quinton. Desde entonces ha experimentado un extraordinario desarrollo tanto en sus fundamentos teóricos y experimentales como en su evolución tecnológica y en la extensión de su uso a centenares de miles de pacientes en todo el mundo.

Desde que el escocés Tomas Graham acuñó en 1861 el término diálisis, demostrando que un «parche» vegetal podía actuar como membrana semipermeable, pasaron más de 50 años hasta que en 1913 John J Abel desarrolló en EEUU el primer «riñón artificial», usando una membrana de celoidina (nitrocelulosa). En 1924, Georg Haas realiza en Alemania la primera HD en humanos. Willen Johan Kolff, en 1943, aplica un dializador de celofán (celulosa regenerada) sobre un soporte de aluminio y madera en forma de «tambor rotatorio» en varios pacientes con IRCT, llegando a realizar en uno de ellos hasta doce sesiones de diálisis. Su trabajo posterior se centró en pacientes con fracaso renal agudo. En 1945 se registra el primer caso de recuperación, tras un período de tratamiento con HD, de un paciente con necrosis tubular aguda en el seno de una colecistitis.

A partir de entonces surgen diversos diseños, como la máquina rotatoria desarrollada en Boston (Kolff-Brigham) o la creada en Lund por Nils Alwall. Entre 1946 y 1955 aparecen sucesivas generaciones de dializadores tipo «coil» y algo más tarde (1947-1959) de dializadores de flujo paralelo.

En 1955 surgen los dializadores tipo «twin coil» (dos tubos de celofán en paralelo) de 10 metros de longitud, con una superficie total de 1,8 m², con los

que se conseguía un aclaramiento de urea de 140 ml/min con flujos de sangre de alrededor de 200 ml/min.

A finales de los años 50, Frederik Kiil, de Noruega, desarrolla un dializador de flujo paralelo, en el que se emplea por primera vez una nueva membrana de celulosa regenerada con cuproamónio (Cuprophan), de mayor porosidad para los solutos y el agua que los materiales usados hasta entonces.

A partir de 1965, la industria comenzó a interesarse por la diálisis, surgiendo un número creciente de monitores, equipos auxiliares y dializadores desechables (tipo coil, de flujo paralelo o capilares) y no desechables (como el Kiil estándar y su modificación con soporte «multipoint»).

En 1965, Scribner pone de manifiesto que los pacientes en diálisis peritoneal crónica, a pesar de mantener niveles más altos de urea y creatinina, a menudo se encuentran mejor que los pacientes en HD y sugiere el posible papel tóxico de sustancias de mayor peso molecular. Al poco tiempo surgen las hipótesis del «metro cuadrado/hora» y de las «moléculas medianas». La incapacidad de las membranas entonces disponibles para conseguir aclaramientos adecuados de estas sustancias y la tendencia a acortar cada vez más las sesiones de diálisis favoreció el desarrollo, mediados los años 70, de nuevas membranas más porosas, obtenidas a partir de materiales sintéticos o de la modificación de las membranas de celulosa.

INTRODUCCION

El que la HD sea capaz de prolongar de forma significativa la vida de los pacientes con IRCT no debe oscurecer el hecho de que, en el mejor de los casos, sólo es una aproximación a la función natural del riñón. La HD consigue la depuración parcial de ciertas toxinas urémicas y permite una aceptable corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y del

equilibrio ácido-base; sin embargo, no realiza ninguna de las funciones endocrinas o metabólicas del riñón natural. Todo ello condiciona numerosas alteraciones metabólicas de amplia repercusión sobre el resto del organismo.

Durante los últimos 20 años se han publicado numerosas estadísticas describiendo las tasas de supervivencia de los pacientes con IRCT incluidos en las diferentes modalidades de tratamiento sustitutivo: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. La interpretación de estos resultados continúa siendo muy difícil: la demografía de los pacientes con IRCT ha cambiado y las estrategias terapéuticas se han modificado de forma considerable.

A medida que ha ido aumentando el número de pacientes tratados, también lo han hecho la edad media en el momento de iniciar el tratamiento sustitutivo (por ejemplo, en España pasó de 48,8 años en 1984 a 54,8 en 1991), y la proporción de pacientes con enfermedades extrarrenales severas asociadas (por ejemplo, en EEUU, comparando los períodos 1976-1980 y 1990-1992, el porcentaje de pacientes diabéticos que no presentaban otros factores comórbidos asociados descendió de un 35 a un 14% en los pacientes menores de 60 años y de un 21 a un 3% en los mayores de 60 años).

A pesar de los avances tecnológicos, la mortalidad sigue siendo alta. Así, en la última década, la duración de vida esperada en los pacientes de 49 años con IRCT en tratamiento sustitutivo en EEUU es de 7 años adicionales, en tanto que una persona de la misma edad de la población general se espera que viva aproximadamente 30 años más. Además, estos pacientes presentaban un incremento significativo en la morbilidad. Por ejemplo, en 1986, el promedio de hospitalización del conjunto de pacientes mayores de 65 años atendidos en el programa Medicare en EEUU era de 2,8 días/año, mientras que en los pacientes de la misma edad que llevaban un año en hemodiálisis era de 15 días/año.

La supervivencia de los pacientes con IRCT en tratamiento sustitutivo ha mejorado en Europa en los últimos años. Así, por ejemplo, entre 1982 y 1988, la tasa de mortalidad anual en HD en el grupo de edad de 45 a 54 años disminuyó del 17 al 10%. A pesar de esta mejoría, los resultados siguen siendo insuficientes si los comparamos con los de la población general de la misma edad, cuyas tasas de mortalidad anual oscilaban entre el 1 y el 2% en el mismo período.

Los resultados españoles comparan favorablemente con la media europea: la supervivencia a los cinco años de los pacientes adultos incluidos en hemodiálisis entre 1987 y 1991 en España fue del 67% frente a un 58% en el conjunto de Europa.

Por el contrario, las tasas de supervivencia en EEUU son inferiores a las europeas y, de hecho, han ido empeorando en la última década. Las razones esgrimidas para explicar estas diferencias son muy variadas: inclusión en EEUU de un mayor porcentaje de pacientes de edad avanzada y con una patología asociada severa, diferencias en las estrategias, la duración y las dosis de diálisis, etc.

TOXINAS UREMICAS

El término «uremia» fue acuñado en 1840 por Piorry para indicar un estado causado por «la contaminación de la sangre con orina». Se trata de un estado complejo con una serie de signos y síntomas, más o menos específicos, que resultan de la insuficiencia renal que condiciona la acumulación de productos de desecho no excretados y determinadas disfunciones endocrinas y del transporte iónico celular.

La noción de que la uremia es causada por la acumulación de sustancias no excretadas data de inicios de este siglo, cuando se comprobó que la ablación de los riñones condicionaba una elevación de la concentración de urea en sangre. El argumento más sólido para sustentar el concepto de intoxicación sistémica es el hecho de que muchos de los síntomas urémicos desaparecen con la realización de una diálisis capaz de extraer sustancias de bajo peso molecular.

El problema radica en la identificación de toxinas medibles que posibilite la definición de la «diálisis adecuada» como la extracción apropiada y el control adecuado de los niveles sanguíneos de la sustancia tóxica. Bergström y Furst describen cuatro criterios que debe cumplir cualquier sustancia para ser considerada como toxina urémica: a) que sea identificable y medible en los fluidos biológicos; b) que en el estado urémico sus niveles plasmáticos y/o tisulares sean más altos; c) que se demuestre una relación entre sus concentraciones elevadas y síntomas urémicos específicos, y d) que sus efectos tóxicos sean demostrables experimentalmente (*in vivo* o *in vitro*).

La lista de compuestos propuestos como toxinas urémicas es extensa e incluye, entre otras, sustancias como la urea, la creatinina, las guanidinas, los ácidos úrico y oxálico, el AMP cíclico, las aminas alifáticas y aromáticas, indoles y fenoles, mioinositol, colina, ribonucleasa, glucagón, hormona natriurética, parathormona, β_2 -microglobulina, lisozima, diversos polipéptidos con efectos sobre la función de los granulocitos, etc.

Resulta evidente que cualquier división de los productos retenidos en el estado urémico según su peso molecular (p.m.) es un artificio, puesto que existe un

espectro continuo que va desde sustancias etiquetadas como moléculas «pequeñas» (hasta 500 daltons, fácilmente dializables) a moléculas «medianas» (entre 500 y 5.000 daltons, pobremente dializables usando membranas convencionales) y moléculas «grandes» (más de 500 daltons, insuficientemente dializables incluso usando membranas sintéticas). Algunos autores recomiendan, a efectos prácticos, extender el rango de «moléculas medianas» a las sustancias de p.m. entre 5.000 y 50.000 daltons. Teniendo en mente la arbitrariedad de esta clasificación, revisaremos el papel de cada uno de estos tipos de sustancias en el síndrome urémico.

Moléculas pequeñas

No hay duda de que determinadas sustancias de bajo p.m. (urea, hidrogeniones, potasio, compuestos guanidínicos, etc.) son tóxicas a altas concentraciones. Por ejemplo, los niveles altos de urea causan vómitos, malestar y disfunción plaquetaria; parece, pues, razonable definirla como toxina urémica. No obstante, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la urea sólo debe ser considerada como un marcador del conjunto de las toxinas de bajo p.m.

Numerosos estudios clínicos han demostrado que el modelo cinético de la urea (MCU) desarrollado a partir de 1975 es útil como guía para la prescripción de diálisis. Partiendo de dosis relativamente bajas de diálisis (Kt/V entre 0,6 y 1,0), un aumento en el Kt/V ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la morbimortalidad de los pacientes. Como en muchas otras formas de tratamiento médico, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que algún tipo de cuantificación (por ejemplo, el Kt/V) es mejor que ninguno; además, el MCU permite obtener cierta información sobre el estado de nutrición de los pacientes en diálisis, a su vez un factor crucial en el pronóstico. En lo que no existe acuerdo es en si el modelo cinético de la urea, por sí mismo, es suficiente como para guiar el tratamiento o si, por el contrario, hay que tener en consideración otros solutos de mayor p.m.

Moléculas medianas

La hipótesis de las «moléculas medianas» surge por primera vez mediados los años 60, al comprobarse que existía una discrepancia entre el aclaramiento de moléculas pequeñas (urea) y determinados síntomas urémicos (polineuropatía): cambiando a ciertos pacientes de HD a diálisis peritoneal o incrementando la duración de las sesiones de HD, sin

cambiar las concentraciones de urea prediálisis, la polineuropatía se estabilizaba o mejoraba.

A partir de esa hipótesis surge la del «metro cuadrado-hora», que mantenía que el control de la neuropatía dependía sólo de la superficie de la membrana (y sus características) y de la duración de la diálisis y no del flujo de sangre ni de los niveles de moléculas pequeñas. Se establece entonces la vitamina B₁₂ como marcador de este tipo de moléculas. A pesar de que diversos estudios clínicos apoyaban estas hipótesis, las dificultades para aislar e identificar estos compuestos fueron debilitando el interés de los clínicos por ellas. Y, sin embargo, su interés no es exclusivamente teórico. Una manera de valorar la importancia de las «moléculas medianas» es comparar los resultados clínicos de tratamientos que difieren en su capacidad para extraer estas moléculas.

El aclaramiento de «moléculas medianas» puede aumentarse: 1) aumentando el tiempo de hemodiálisis; 2) usando dializadores de mayor superficie; 3) usando dializadores con membranas más porosas, y 4) empleando diálisis peritoneal en vez de hemodiálisis.

1) Efecto de la duración de la hemodiálisis

El aclaramiento de solutos de mayor peso molecular con membranas de «bajo flujo» depende más del tiempo de diálisis que del flujo de sangre. El National Cooperative Dialysis Study (NCDS) examinó los efectos sobre la morbimortalidad de los pacientes de las moléculas pequeñas y de la duración de la diálisis. El efecto de los niveles de urea es indiscutible, pero también se encontraron diferencias significativas a favor de la duración más prolongada, lo que resulta compatible con la noción de que un mayor aclaramiento de solutos de más peso molecular también es importante.

En un estudio retrospectivo de 600 pacientes en HD, pertenecientes a 36 unidades de EEUU, Held y cols, encontraron que aquellos que se dializaban menos de 3.5 horas por sesión tenían 2,18 veces mayor mortalidad que los del grupo de referencia (3,5 a 4,25 horas). No existían diferencias en los niveles de BUN prediálisis y los dializadores eran todos convencionales. Una posible explicación es que los pacientes dializados durante más tiempo tuviesen un mejor aclaramiento de «moléculas medianas», aunque, por supuesto, no puede descartarse que el efecto se debiese a que los pacientes con mayor duración tuviesen niveles más altos de Kt/V. Por otra parte, la mayor duración de la diálisis facilita la extracción de fluido y, por lo tanto, permite que los pacientes alcancen su «peso seco» con más

facilidad y con menos sintomatología intradiálisis, lo que también puede tener un impacto a largo plazo.

Recientemente, los datos de EDTA correspondientes a 1992 muestran cómo el porcentaje de muertes es menor en los pacientes tratados durante más de 12 horas a la semana; este hecho se repite en diferentes poblaciones (por ejemplo, en pacientes mayores de 75 años) y en países con diferentes tasas de mortalidad. Especialmente significativos son los resultados del grupo del Dr. Charra en Tassin (Francia), con excelentes supervivencias en un grupo de 445 pacientes dializados durante los últimos 20 años usando dializadores Kiil con membrana de cuprofán de 1 m² durante 8 horas, tres veces a la semana (Kt/V de 1,6). No se puede descartar que estos resultados se deban, al menos en parte, a un mejor aclaramiento de «moléculas medianas».

2) Efecto de dializadores de gran superficie

Aumentado la superficie de los dializadores se mejora el aclaramiento de «moléculas medianas», aunque la magnitud del aumento es escasa si se usan membranas convencionales de «bajo flujo». En un estudio realizado en Minneapolis, los resultados, en términos de sintomatología intradiálisis y hospitalizaciones a corto plazo, son mejores usando dializadores de acetato de celulosa de 1,7 m² de superficie durante un promedio de 2,9 horas (Kt/V de 1,26) que dializadores de idéntico material de 1,1 m² durante 3,9 horas. Es importante destacar que con el primer régimen se consiguen aclaramientos de B₁₂ dos veces mayores.

3) Efecto de membranas de «alto flujo»

Un número limitado de estudios ha demostrado que la diálisis usando membranas de «alto flujo» (en general, aunque no exclusivamente, de materiales sintéticos) se asocia a una menor incidencia de síndrome de túnel carpiano y de amiloidosis asociada a la HD, menor catabolismo proteico, niveles menores de colesterol y triglicéridos y menor mortalidad de los pacientes. El efecto beneficioso de las membranas de «alto flujo» puede deberse a un mejor aclaramiento de «moléculas medianas» o alternativamente a una mejor biocompatibilidad; los efectos de ambos factores no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, la porosidad de las membranas de polisulfona de «alto flujo» permitiría la extracción eficiente de anafilotoxinas (p.m. de 9.000-11.000 daltons), lo que, a su vez, alteraría el efecto neto sobre la biocompatibilidad.

4) Hemodiálisis versus diálisis peritoneal

En algunos estudios, pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) tienen tasas de mortalidad equivalentes a la de pacientes en HD, a pesar de mantener una extracción de «moléculas pequeñas» mucho menor. Una posible explicación es que con la DPCA se consiga una mejor extracción de «moléculas medianas».

Moléculas grandes

El aislamiento e identificación de la β_2 -microglobulina (p.m. de 11.815 daltons) y su relación con la «amiloidosis de diálisis» confirma el papel como toxinas urémicas de moléculas de mayor peso molecular. Otro tanto puede decirse de la parathormona o de una proteína identificada por Horl y cols. a partir del ultrafiltrado de un paciente dializado con membrana de polisulfona, con capacidad para inhibir la función de los granulocitos.

Los estudios sobre el papel de la β_2 -microglobulina en la etiopatogenia de la «amiloidosis asociada a la diálisis» demuestran que los niveles más altos encontrados en los pacientes en hemodiálisis pueden deberse, además de a una disminución en su eliminación, a un aumento en su síntesis.

Generación de β_2 -microglobulina en pacientes en HD

Estudios cinéticos en sujetos normales y en pacientes tratados con HD y hemofiltración demuestran que la tasa de síntesis de β_2 -microglobulina es sólo ligeramente superior (la diferencia no alcanza significación estadística) en los pacientes que en controles normales.

Un tema muy controvertido es si el procedimiento dialítico *per se* induce un aumento en la generación de β_2 -microglobulina. El proceso de HD supone un estudio proinflamatorio que implica la activación del complemento por la vía alterna con liberación de C3a y C5a y sus productos, que es más prominente con las membranas celulósicas que con las sintéticas. Diversos investigadores han demostrado que los niveles plasmáticos de β_2 -microglobulina son significativamente más altos cuando se emplean dializadores con membranas impermeables a dicha sustancia (cuprofán u otras membranas de «bajo flujo»). Esto se tomó como evidencia de que el contacto entre la membrana y la sangre induce un aumento en la liberación de β_2 -microglobulina a partir de la superficie celular, ya sea en el dializador o en la circulación pulmonar. Sin embargo, los

estudios de Bergström y cols. demostraron que si bien con membranas de cuprofán la concentración no corregida de β_2 -microglobulina era un 22% mayor que la concentración prediálisis, después de corregir para tener en cuenta la contracción de volumen del espacio extracelular inducida por la ultrafiltración, la concentración media de β_2 -microglobulina no se modificaba. Empleando otras membranas de «bajo flujo» (acetato de celulosa, polimetacrilato y policarbonato) se obtuvieron resultados similares, en tanto que con membranas de «alto flujo» la concentración de β_2 -microglobulina disminuía.

En conjunto, estos estudios sugieren que durante la HD *in vivo* no se produce un aumento significativo en la liberación de β_2 -microglobulina. No obstante, el incremento, cualquiera que sea la razón, en los niveles de β_2 -microglobulina durante la HD con membranas de baja permeabilidad podría ser dañino al promover la precipitación de β_2 -microglobulina en forma de amiloide.

Eliminación de β_2 -microglobulina por diálisis, filtración y absorción

Las membranas convencionales de celulosa regenerada (cuprofán) son prácticamente impermeables a la β_2 -microglobulina, por lo que no contribuyen a su eliminación. Las membranas sintéticas para HD, hemofiltración y hemodiafiltración —las membranas de «alto flujo»— tienen un tamaño de poros mayor y son más eficientes para la extracción de moléculas grandes como la β_2 -microglobulina, especialmente si se usa hemofiltración. Un factor que contribuye de forma adicional a la eliminación de β_2 -microglobulina en su adsorción por parte de la membrana. Se trata de un fenómeno más marcado en el caso de las membranas de poliacrilonitrilo (PAN) y poliamida que en las de polisulfona. La adsorción también es significativa en el caso de las membranas de polimetacrilato (PMMA).

La producción semanal de β_2 -microglobulina en controles sanos es del orden de 1.500 mg/semana. La eliminación de β_2 -microglobulina es más eficaz por transporte convectivo que por difusión, de manera que usando una membrana de «alto flujo» de poliacrilonitrilo en diálisis se eliminan aproximadamente 500 mg de β_2 -microglobulina a la semana, frente a los 1.000 mg/semana extraídos mediante hemofiltración. Recientemente se han desarrollado columnas de hemoperfusión provistas de sustancias que fijan de forma significativa la β_2 -microglobulina, lo que en combinación con HD con membranas de «alto flujo» (PAN y PMMA) permite altas extracciones que se asocian a mejorías clínicas muy significativas.

ADECUACION DE DIALISIS

La definición de lo que es «diálisis adecuada» sigue planteando dificultades porque, como hemos visto, no existe una única toxina en el suero urémico cuyos niveles se correlacionen de forma «perfecta» con el bienestar de los pacientes o con su pronóstico (morbimortalidad).

Modelo cinético de la urea

El análisis mecanicista de los datos obtenidos en el estudio del NCDS sugería que una diálisis era «adecuada» cuando se conseguía un $Kt/V > 0,9$. Numerosos estudios posteriores sugieren que a medida que el Kt/V aumenta, especialmente hasta valores de 1,4, la morbimortalidad de los pacientes sigue disminuyendo. El análisis de lo sucedido en EEUU durante la década de los 80 demuestra que en numerosas unidades las dosis de diálisis (medidas por el Kt/V) eran insuficientes.

En una conferencia de consenso del National Institute of Health (NIH) recientemente publicada se recomienda una dosis mínima de 1,2 (usando un dializador convencional y un análisis de «compartimiento único») en pacientes con una ingesta proteica de aproximadamente 1,0 a 1,2 g/kg/día. En esa misma conferencia, varios participantes opinaban que la duración de la diálisis puede ser una variable que influya en la mortalidad, independientemente del aclaramiento del dializador.

Parece como si el MCU hubiese funcionado como una espada de doble filo. Por un lado ha permitido la «cuantificación» de las diálisis y por otro, la comunidad nefrológica ha aceptado unos valores excesivamente bajos para justificar el acortamiento del tiempo de diálisis, sin aumentar de forma significativa el aclaramiento de los dializadores y sin tener una conciencia precisa de los límites de aplicabilidad de esta metodología. Una disminución en el tiempo sin un aumento apropiado en los aclaramientos causa una disminución en la extracción total de solutos. Parece como si lo que se hubiese promocionado fuera la cantidad mínima aceptable de diálisis más que su dosis óptima.

Algunos autores han mostrado datos que sugieren que incrementar el Kt/V hasta 1,8 puede ser beneficioso. A nivel teórico es concebible que los beneficios de la extracción de toxinas no alcancen un máximo a menos que la HD se realice de manera continua hasta alcanzar la función del riñón nativo. Si éste fuese el caso, en términos prácticos sería imposible alcanzar una dosis «adecuada» de HD. Es un hecho que en pacientes que se consideran «bien

dializados» según los estándares actuales persisten una serie de trastornos sistémicos, como, por ejemplo, una alta prevalencia de disfunción sexual y una tasa muy baja de fertilidad. Quizás el objetivo de la diálisis debería ser algo más que simplemente permitir que los pacientes coman razonablemente bien y tengan un aspecto razonablemente bueno; por ejemplo alcanzar una tasa de fertilidad similar a la de controles sanos no urémicos. En cualquier caso, la «adecuación de diálisis» definida por su dosis (Kt/V) es sólo un estándar arbitrario aceptado por la «comunidad renal» que no puede sustituir una valoración clínica completa de los pacientes sometidos a diálisis.

Sintomatología intradiálisis

Entre los objetivos de la diálisis se incluyen, además de una extracción adecuada de solutos, la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos (sobrecarga de fluido, hiperpotasemia, acidosis metabólica, etc.) y el mantenimiento de un adecuado nivel de bienestar del paciente intra e interdiálisis.

El extraordinario desarrollo tecnológico de la HD ha permitido una reducción progresiva en la frecuencia de las complicaciones intradiálisis. El control del volumen de ultrafiltración, el empleo de líquido de diálisis de bicarbonato, el uso de nuevas membranas y el desarrollo de monitores más sofisticados que permiten técnicas como el modelado de sodio son ejemplos de estas mejoras. Sin embargo, la tecnología puede conducir a nuevas complicaciones. Las técnicas de HD de «alta eficiencia» y «alto flujo», aunque permiten tratamientos cada vez más cortos en algunos pacientes, también han creado nuevos problemas relacionados con la rápida extracción de solutos y fluidos.

En un trabajo sobre «Adaptación a la Diálisis Domiciliaria», R. M. Lindsay y cols. estudiaron qué factores condicionaban el éxito o el fracaso de este tipo de programas. Empleando un test psicométrico que permitía evaluar el estrés relacionado con la sesión de diálisis, encontraron que los factores psicosociales tenían tanta importancia como los sucesos fisiopatológicos a la hora de determinar la morbimortalidad, el éxito o el fracaso de la técnica y la calidad de vida de los pacientes. El estrés relacionado con la diálisis aumenta tanto si ésta es excesivamente larga (aburrimiento del paciente e interferencia con sus actividades) como excesivamente corta (aumento de la sintomatología intradiálisis); parece como si existiese un «tiempo ideal» para las HD con membranas convencionales. El empleo de nuevas membranas y nuevas téc-

nicas no haría que las diálisis convencionales fuesen más confortables, pero permitiría que las diálisis más cortas fueran mejor toleradas.

Características y resultados de las hemodiálisis de «alta eficiencia» y «alto flujo»

Existen diversas definiciones posibles de este tipo de HD: duración inferior a 3 horas tres veces por semana, flujos de sangre por encima de 300 ml/min, aclaramientos de urea por encima de 210 ml/min o un valor superior a 3 en el cociente resultante de dividir el aclaramiento de urea por el peso en kg del paciente.

Para conseguir los rendimientos mencionados, sin comprometer el bienestar del paciente, se hace preciso contar con una serie de avances tecnológicos que a continuación se resumen:

a) Eficiencia de los dializadores.

El aclaramiento de urea aumenta, hasta un cierto punto, a medida que lo hace el flujo de sangre. Este aumento es proporcionalmente mayor, a partir de flujos de 200 ml/min, a medida que aumenta el coeficiente de transferencia de masas (KoA) del dializador. Hasta flujos de 200 ml/min hay poca diferencia entre los dializadores convencionales (KoA entre 300 y 600) y los dializadores de alta eficiencia (KoA por encima de 600-700). Sin embargo, a flujos de 350-400 ml/min las diferencias se hacen muy significativas. Si se quieren obtener incrementos aún mayores en la eficiencia del dializador, se puede aumentar el flujo de líquido de diálisis de 500 ml/min hasta 700 a 1.000 ml/min, con lo que se consigue aumentar los aclaramientos entre un 8 y un 12%.

b) Flujos altos de sangre.

Para obtener el máximo rendimiento del dializador se hace necesario conseguir flujos de sangre elevados (por encima de 350 ml/min), para lo que resulta imprescindible contar no sólo con accesos vasculares apropiados, sino con bombas de sangre, líneas y agujas de diseño más efectivo.

c) Control de ultrafiltración.

El empleo de altos flujos de sangre, que determinan presiones altas en el compartimento sanguíneo, y los altos coeficientes de ultrafiltración de los dializadores de «alta eficiencia» obligan a disponer de sistemas de control de ultrafiltración que permitan un adecuado control de la extracción de fluido. Existen diversos tipos, basados en sensores de flujo controlados por ordenador o en sistemas de control hidráulico, cada uno de ellos con sus ventajas e inconvenientes, capaces de conseguir un buen control de la ultrafiltración, siempre que el mantenimiento del equipo sea apropiado.

d) Baño de bicarbonato.

Todos los investigadores que han intentado HD de «alta eficiencia» han observado que estos tratamientos no resultan posibles a menos que se emplee líquido de diálisis de bicarbonato; con acetato la frecuencia de complicaciones intradiálisis resulta excesivamente alta. El empleo de bicarbonato plantea una serie de inconvenientes, como una mayor complejidad del sistema de suministro del líquido de diálisis, un coste mayor del concentrado y del «hardware», un mayor riesgo potencial de errores al mezclar los componentes del concentrado y un alto riesgo de contaminación bacteriana del concentrado que puede condicionar problemas durante las diálisis (ver más adelante).

Aplicación clínica de los tratamientos de alta eficiencia

Básicamente se han empleado cuatro modalidades de tratamiento: hemofiltración (transporte convectivo con reposición per o posdilucional del ultrafiltrado), hemodiafiltración (combinación de difusión y convección con reposición posdilucional del ultrafiltrado), hemodiálisis de «alta eficiencia» empleando dializadores con membranas celulósicas convencionales y KoA elevados y hemodiálisis de «alto flujo» usando membranas altamente permeables de material sintético. Los tres últimos métodos son los más frecuentemente empleados, con duraciones entre 5 y 9 horas/semana y Kt/V por encima de 1. En varias series publicadas, la incidencia de complicaciones intradiálisis y la morbilidad a corto plazo (medida con ingresos hospitalarios) son comparables a las de las HD convencionales. Todavía no se dispone de suficiente experiencia a largo plazo, aunque los datos preliminares apuntan a que con estos métodos se consigue una supervivencia y un grado de rehabilitación similares a las obtenidas con la HD convencional.

No obstante, estos métodos tienen ciertas limitaciones. El acortamiento de las sesiones de HD está limitado por la capacidad de corregir las ganancias de peso interdialisis manteniendo la estabilidad cardiovascular. Aun cuando en ciertos casos se pueden alcanzar ultrafiltraciones de hasta 35 a 50 ml/min, en general, en los casos en que las ganancias de peso están por encima de 5 kg, acortar las sesiones de HD por debajo de tres horas supone un aumento no tolerable de la frecuencia de hipotensiones. Esto puede ocurrir con ganancias muy inferiores en aquellos casos en que existe inestabilidad cardiovascular (por cierto, cada vez más frecuentes: pacientes ancianos y/o con cardiopatía), de manera que los pacientes que tienen una reserva cardiovascular pobre y una

alta incidencia de hipotensión intradiálisis con técnicas estándar de HD no suelen ser buenos candidatos a las técnicas de alta eficiencia.

Otro factor limitante es la incapacidad para obtener flujos de sangre suficientes como consecuencia de malfunción del acceso vascular: las recirculaciones por encima del 15-20% o el colapso de la línea arterial por encima de los 300 ml/min ponen en riesgo la adecuación de las técnicas de «alta eficiencia».

Biocompatibilidad

El descubrimiento de la leucopenia y de la activación del complemento inducidas por la HD, junto con el crecimiento exponencial de los conocimientos sobre inmunología básica, hizo que la atención de muchos nefrólogos derivase hacia los aspectos inmunológicos e inflamatorios de la interacción sangre-membrana como posible causa de diversas complicaciones, a corto y largo plazo, de los pacientes sometidos a HD.

Membranas de hemodiálisis

Básicamente se usan dos tipos de membranas: derivados de la celulosa y polímeros sintéticos. El cuprofan (celulosa regenerada con cuproamonio) es el material más ampliamente empleado en HD desde que fue usado por primera vez a finales de los años 50. En la actualidad se emplean otros cuatro tipos de derivados de la celulosa con menor capacidad de inducir leucopenia y activación del complemento: acetato de celulosa, hemofán y di o triacetato de celulosa.

Los polímeros sintéticos usados en HD incluyen: poliacrilonitrilo (PAN), polisulfona, polimetacrilato (PMMA) y policarbonato. La membrana de PAN de Hospal (AN69) es un copolímero de acrilonitrilo y metalil sulfato; el grupo sulfato le confiere carga negativa, lo que puede ser importante en términos de biocompatibilidad porque permite que la membrana absorba anafilotoxinas, aunque al mismo tiempo aumenta su capacidad para activar las proteínas de contacto. Aunque la mayoría de las membranas celulósicas son de «bajo flujo» y las sintéticas de «alto flujo», existen ejemplos de lo contrario en ambos grupos de membranas.

Aun cuando en general las membranas sintéticas se consideran más biocompatibles que las celulósicas, en realidad la biocompatibilidad depende de cada tipo específico de membrana y de los criterios empleados para evaluarla. Si, por ejemplo, una membrana activa el complemento y los leucocitos mucho menos que otra, pero a su vez se asocia con

una intensa activación de las proteínas de contacto, puede que los resultados a largo plazo no sean diferentes. Esto no implica que la biocompatibilidad de las membranas no sea importante, sino que indica que la determinación de la biocompatibilidad de una membrana no puede basarse exclusivamente en uno o dos criterios de laboratorio.

Mecanismos de biocompatibilidad de las membranas

Los dos mecanismos principales por los que aparece la bioincompatibilidad de las membranas son la transformación de las proteínas plasmáticas y la activación de las células sanguíneas. Hay dos sistemas de proteínas plasmáticas de especial interés: 1) el sistema del complemento, cuya activación por la vía alterna genera la formación de anafilotoxinas C3a y C5a, además de otros productos biológicamente activos, que ejerce su efecto ya sea directamente, ya sea a través de la modulación de los leucocitos periféricos; y 2) las proteínas de contacto que forman parte de la vía intrínseca de la coagulación, cuya activación puede favorecer la formación de trombos y la generación de quininas vasoactivas.

La activación de los leucocitos periféricos durante la HD tiene dos consecuencias generales. En primer lugar, determina la liberación de productos celulares, algunos de los cuales son proinflamatorios. En segundo lugar, las células activadas se hacen menos reponedoras a estímulos subsecuentes; en otras palabras, se desactivan. Así, durante la HD se ha demostrado la activación de neutrófilos que se agregan y liberan enzimas intragranulares proteolíticos y radicales oxígeno que pueden dañar las proteínas plasmáticas, los lípidos y quizás las células circundantes. Los monocitos activados liberan citoquinas tales como la interleukina-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF), que son proteínas proinflamatorias, catabólicas e inmunorreguladoras. También se han descrito alteraciones en los linfocitos T y B.

Coagulación

No existe duda alguna sobre que la coagulación es un componente importante de la biocompatibilidad. Numerosos estudios se han centrado en analizar las diferencias entre membranas en cuanto a la mayor o menor tendencia a inducir coagulación. Los resultados no son concluyentes, sobre todo teniendo en cuenta la influencia significativa de otros factores tales como la geometría del compartimiento sanguíneo y la mecánica de flujos, además de las diferencias de susceptibilidad entre pacientes. Los re-

querimientos de heparina y drogas antiplaquetarias varían grandemente de uno a otro paciente, como se evidencia por las diferencias en la propensión a la coagulación de los dializadores y en el número de veces en que éstos pueden ser reutilizados.

En un estudio se demostraba cómo los pacientes dializados crónicamente con cuprofán sufrían más trombosis de sus accesos vasculares y de sus extremidades inferiores que los dializados con AN69; no obstante, era un estudio retrospectivo y existía un cierto solapamiento entre poblaciones.

Hipersensibilidad y reacciones anafilactoides

Estos términos son descriptivos de un conjunto de reacciones agudas que ocurren durante la HD y que se presentan con signos y síntomas de tipo alérgico que incluyen: tos, estornudos, distrés respiratorio, dolor torácico, angioedema, hipotensión o hipertensión y, ocasionalmente, muerte. El tipo de manifestaciones, su severidad y su etiología varían mucho. Algunas de estas reacciones se han denominado «síndrome del primer uso» porque fueron descritas por primera vez en pacientes que usaban dializadores nuevos. En los primeros tiempos se achacaron a los dializadores capilares de cuprofán; subsecuentemente, se demostró que este tipo de reacciones se podían ver con dializadores reutilizados y con membranas no celulósicas como el AN69 o la polisulfona.

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en la actualidad en que estas reacciones se deben, en la mayoría de los casos, al óxido de etileno (ETO) usado en la esterilización de los dializadores. Las anafilotoxinas C3A y C5A generadas durante la HD también han sido incriminadas. Algunos autores han observado que, comparado con el acetato de celulosa, el uso de cuprofán se asocia con mayores niveles plasmáticos de C3A y mayor frecuencia de síntomas intradiálisis. Otros autores, empleando dializadores reutilizados con diferentes métodos de esterilización, han encontrado una relación lineal entre la intensidad de los síntomas y los niveles plasmáticos de C3A. En contraste con ello, un estudio multicéntrico a largo plazo, en que se comparaba la frecuencia de los síntomas intradiálisis entre cuprofán y polisulfona, no mostró ninguna diferencia.

Parece que algunos pacientes sufren con mayor frecuencia reacciones anafilactoides debido a que tienen una tasa anormalmente alta de generación y/o una disminución en la tasa de degradación de anafilotoxinas. Más recientemente se han descrito reacciones anafilactoides asociadas al uso concomitante de membranas de AN69 e inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECAS), que determinan niveles

anormalmente elevados de bradiquinina. La relativa incapacidad de la membrana de AN69 para inducir leucopenia, pero su propensión para activar las proteínas de contacto, es un ejemplo claro de las variaciones en la biocompatibilidad de las membranas, dependiendo del criterio empleado para su evaluación.

También se han descrito reacciones de tipo anafilatoide con membranas de polisulfona, lo que se ha puesto en relación con el empleo de ácido peracético en la esterilización de los dializadores para su reutilización.

Cuando las reacciones ocurren durante las HD de «alto flujo» se plantea la posibilidad de que tengan que ver con la retrofiltración de productos bacterianos, contaminantes del líquido de diálisis de bicarbonato, que estimularían los monocitos periféricos, favoreciendo la liberación de citoquinas que podrían inducir reacciones de pirógenos. Sin embargo, un estudio reciente demostraba que la incidencia de reacciones de pirógenos durante las HD de «alto flujo» con membranas de polisulfona (0,12%) no era estadísticamente mayor que la observada con membranas de acetato de celulosa de «bajo flujo» (0,05%). Esta baja incidencia se observaba a pesar de un alto nivel de contaminación del baño de bicarbonato.

Hipoxemia

La hipoxemia inducida por HD puede contribuir a la sintomatología de ciertos pacientes, especialmente de aquellos que tienen enfermedades cardiopulmonares concomitantes. La etiología de esta hipoxemia ha sido objeto de un amplio debate a lo largo de los años. No existe duda alguna sobre el hecho de que la pérdida de dióxido de carbono con la consiguiente hipoventilación es el principal factor causante de la hipoxemia observada cuando se emplea acetato en el líquido de diálisis. No obstante, existe una amplia evidencia de que la biocompatibilidad de la membrana, a través de la generación de anafilotoxinas y otros mediadores humorales (tromboxano y leucotrienos), juega también un papel en la hipoxemia asociada a la diálisis.

Daño renal

Estudios en animales y en humanos con fracaso renal agudo parecen apuntar a que la diálisis con membrana de cuprofán enlentece la velocidad de recuperación del fallo renal si se compara con la diálisis con membrana de AN69 o PMMA, aunque el análisis de la literatura sobre fracaso renal agudo en humanos no arroja resultados concluyentes.

Susceptibilidad a la infección

Estudios recientes han demostrado claramente que tanto la uremia como el procedimiento de HD *per se* tienen efectos separados, y quizás aditivos, sobre la función leucocitaria. La hipótesis es que la activación celular, resultante de la interacción sangremembrana, hace que los leucocitos se desactiven, disminuyendo parcialmente su respuesta a los estímulos de los agentes infecciosos.

Vanholder y cols. han publicado recientemente datos de un estudio prospectivo randomizado en 15 nuevos pacientes en HD separados en dos grupos: cuprofán y polisulfona de «bajo flujo». En ambos grupos de pacientes, el metabolismo fagocitario de los neutrófilos, deteriorado por la uremia, empeoraba aún más al iniciar la HD, aunque el daño era significativamente mayor en el grupo que usaba cuprofán. En un estudio retrospectivo con mayor número de sujetos, los pacientes dializados crónicamente con polisulfona de «alto flujo» habían tenido una tasa de hospitalización por causas infecciosas significativamente menor que los dializados con membranas celulósicas convencionales.

Es posible que ciertas anomalías en la función de las células T y B sean responsables, al menos en parte, de una serie de trastornos clínicos observados en los pacientes en HD, tales como: mayor susceptibilidad a las enfermedades virales, anomalías en la respuesta a las vacunas, anergia cutánea, respuesta anómala al bacilo tuberculoso, etc.

Enfermedad amiloide relacionada con la β_2 -microglobulina

Ya hemos comentado la relación entre los diferentes tipos de membrana y los depósitos de β_2 -microglobulina. En conjunto, la evidencia apunta a que ciertos tipos de membranas de «alto flujo» pueden retrasar de forma significativa el desarrollo de la amiloidosis de diálisis si se comparan con membranas convencionales celulósicas de «bajo flujo». No se ha establecido totalmente en qué medida contribuyen factores de biocompatibilidad o diferencias en la capacidad de extracción de β_2 -microglobulina.

Nutrición y catabolismo proteico

Ciertos estudios apuntan la posibilidad de que el procedimiento de HD induzca catabolismo proteico a través de la liberación de enzimas proteolíticas de los granulocitos (como la elastasa) y de radicales de oxígeno, y que ello dependa del tipo de membrana.

No obstante, los resultados de otros trabajos parecen contradecir estos hallazgos.

Lindsay y cols. han demostrado, en una población de pacientes en HD, una relación lineal significativa entre el Kt/V y la tasa de catabolismo proteico (PCR) a su vez equivalente, en estados de balance nitrogenado, a la ingesta proteica. Asimismo han encontrado que se puede obtener un nivel dado de PCR con una dosis de diálisis (Kt/V) inferior en los pacientes tratados con AN69 que en los pacientes tratados con acetato de celulosa.

Morbilidad intradiálisis

El «Estudio Internacional Cooperativo sobre Biocompatibilidad» parece demostrar que ciertos síntomas intradiálisis, como los calambres y la hipotensión, dependen mucho más de alteraciones hidroelectrolíticas resultantes de los procesos de difusión y convección o del tipo de líquido de diálisis empleado que de fenómenos de biocompatibilidad que jugarían una mayor papel en síntomas como el prurito, el dolor lumbar o el dolor torácico. Otros síntomas, como náuseas y vómitos, cefaleas y disnea, parecerían depender de ambos tipos de factores. En ese mismo estudio se ponen en evidencia las diferencias en la «biocompatibilidad» de ciertos dializadores según qué factores se consideren. Así, un dializador de AN69 está el primero si se consideran los datos de laboratorio, pero el tercero (por detrás de uno de PMMA y otro de polisulfona) si atendemos a los síntomas relatados por los pacientes, o el segundo (detrás de uno de acetato de celulosa) si atendemos a los síntomas reseñados por el personal de diálisis.

En dos estudios recientemente publicados no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de sintomatología intradiálisis entre pacientes tratados con membranas celulósicas o membranas sintéticas. En el estudio europeo (Bergamo Collaborative Dialysis Study Group) se comparaban pacientes tratados con dializadores de pequeña superficie (1 m²) en un caso de cuprofán y en el otro de AN69. En ambos casos se concluía que el empleo de membranas «más biocompatibles» no ofrece ninguna ventaja sobre el uso de cuprofán en lo que se refiere a la reducción de las complicaciones agudas intradiálisis.

Morbilidad a largo plazo y mortalidad

Los datos en este área son todavía escasos y no concluyentes. En un estudio se comparaban pacientes dializados crónicamente con membranas de «alto

flujo» con pacientes tratados con membranas celulósicas convencionales; el primer grupo tenía menor mortalidad cardiovascular, infecciosa y global. No obstante, se trata de un estudio retrospectivo en el que las condiciones de tratamiento no son comparables entre ambos grupos, entre otras cosas porque los datos sobre los pacientes tratados con membranas celulósicas corresponden a un período anterior en el que determinados avances (baño de bicarbonato, control de ultrafiltración y uso de eritropoyetina) no estaban extendidos.

En otro estudio retrospectivo, comparando 146 pacientes tratados con membranas convencionales con 107 pacientes tratados con membrana de polisulfona de «alto flujo», los pacientes del segundo grupo presentaban una mortalidad anual y una tasa de hospitalización por infección y cirugía del acceso vascular claramente inferiores, aunque la tasa global de hospitalización no difería. Hay que destacar que existían diferencias en la «dosis de diálisis» entre ambos grupos, lo que podría haber influido en los resultados.

En el estudio de Bergamo antes mencionado se realizó una evaluación retrospectiva a los cinco años de tratamiento de la supervivencia y de la morbilidad a largo plazo (incluyendo complicaciones cardiovasculares, gastrointestinales, osteoarticulares y neurológicas), sin que se encontraran diferencias entre ambos grupos.

Definición de biocompatibilidad

En el mencionado estudio cooperativo internacional, Klinkmann y cols. enfatizan cómo todavía no existe un consenso en lo que respecta a la medida y evaluación de la biocompatibilidad o incluso en la amplitud del campo de aplicación del propio término. Ellos estiman que la biocompatibilidad debería definirse en términos de la caracterización científica básica del complejo problema de interfase entre una superficie no biológica y un sistema viviente. Desde un punto de vista clínico simple se deben considerar los efectos negativos a corto y largo plazo, sin dejar de recalcar que el perfil individual de biocompatibilidad de un único componente (por ejemplo, la membrana de un dializador) no debería servir para clasificar la totalidad del utensilio. Aún más, el utensilio no puede separarse del conjunto del procedimiento (por ejemplo, una membrana menos biocompatible en combinación con un baño de bicarbonato puede ser mejor tolerada que otra más compatible usada con acetato), ni éste puede ser juzgado separadamente de la respuesta del paciente.

Si examinamos el caso de la amiloidosis relacionada con la diálisis, de los datos de la literatura se deduce que ni el tipo de membrana, ni el tipo de

dializador, ni el tipo de diálisis explican por sí solos esta complicación; en realidad, existen múltiples factores que en combinación determinan su aparición o no. A lo largo de la última década son varios los ejemplos de problemas atribuidos a las membranas que más adelante se han demostrado se debían a otros componentes del sistema. De ahí la insistencia en considerar la biocompatibilidad desde un punto de vista sistémico que tenga en cuenta el componente, el material, el utensilio, el procedimiento y el propio paciente.

CONSIDERACION FINAL

Tanto en la conferencia de consenso del «National Institute of Health» de EEUU antes citada como en los estándares recomendados en el tratamiento del paciente adulto con insuficiencia renal, recientemente publicados por la «Renal Association» en Inglaterra, se reconoce el beneficio potencial del uso de membranas sintéticas de «alto flujo», aunque al mismo tiempo se establece que la evidencia en el momento actual no es concluyente, lo que impide hacer recomendaciones estrictas en este área.

Por otro lado, en ambas publicaciones se hace hincapié en la importancia de considerar la multiplicitad de factores que influyen en el bienestar de los pacientes y en su morbimortalidad: comorbilidad asociada; atención multidisciplinaria tanto en el período prediálisis como durante todo el seguimiento del paciente (diálisis y trasplante); participación del paciente en la elección del método de tratamiento; realización temprana y correcta del acceso vascular y vigilancia y cuidados del mismo por parte del equipo de enfermería; atención a los factores psicosociales (ansiedad y depresión, apoyo familiar, etc.); importancia del estado nutricional, del control de la tensión arterial, de la corrección de la anemia con eritropoyetina, de la prevención y tratamiento de los problemas de osteodistrofia, de la corrección de otros factores que influyen en la morbimortalidad cardiovascular (tabaco, sedentarismo, alteraciones en el perfil lipídico), etc.

Otros factores, aún no estudiados en diálisis, podrían tener efecto sobre la morbimortalidad de los pacientes. Así, en un estudio prospectivo de 5.030 pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos de 13 hospitales de EEUU de nivel terciario, los pacientes se estratificaron según el riesgo individual de muerte usando el diagnóstico, las indicaciones de tratamiento y el sistema APACHE II. A continuación se compararon las tasas de mortalidad real y predicha usando los resultados de grupo como estándar. Un hospital alcanzó resultados significati-

vamente mejores (69 muertes predichas y 41 reales); otro hospital tuvo resultados significativamente peores, con un 58% de mortalidad mayor de la esperada. Estas diferencias, que se mantuvieron para diagnósticos específicos y en enfermos médicos y quirúrgicos, estaban más relacionados con la interacción y coordinación entre los diferentes miembros de la unidad que con la estructura administrativa, la cantidad y tipo de técnicas y tratamientos especializados empleados o el tipo de hospital.

Por último recordar el riesgo de que la atención de los nefrólogos se centre exclusivamente en los elementos más tecnificados y fácilmente medibles, los llamados aspectos «objetivos», considerando al paciente como un sistema exclusivamente biológico, como una máquina con diversos compartimientos, transferencias de masas, interacciones a nivel bioquímico, etc. En ese contexto, el paciente se «cosifica» y el médico puede olvidar los así llamados aspectos «subjetivos» del paciente, su «experiencia» de la enfermedad. No conviene olvidar que, en la actualidad, la mayoría de las críticas que reciben los médicos no se centran en su competencia técnica, sino en sus cualidades humanitarias.

Bibliografía

1. Annual Report on Management of Renal Failure in Europe, XXV, 1994. XXXII Congreso de la EDTA. Atenas, 1995.
2. Morbidity and mortality of renal dialysis: An NIH Consensus Conference Statement. *Ann Intern Med* 121: 62-70, 1994.
3. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* 1.^a Edition (S Cameron, AM Davison, JP Grünfeld).
4. Barrio V, Orte L, Tejedor A: Comité de registro de la SEN. Registro Nacional de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología. Informe 1992. *Nefrología* 15: 233-244, 1995.
5. Barth TH: Dialysis by the number: the false promise of Kt/V. *Seminars in Dialysis*, vol. 2, n.º 4: 207-212, 1989.
6. Bergamo Collaborative Dialysis Study Group: Acute intradialytic well-being: Results of a clinical trial comparing polysulfone with cuprophane. *Kidney Int* 40: 714-719, 1991.
7. Bergström J, Wehle B: Clinical implications of middle and larger molecules. pp. 204-234. En *Clinical Dialysis*, 3.^a edición (AT Nissenson, RN Fine y DE Gentile). Prentice-Hall International, Inc, 1995.
8. Bommer J: Medical complications of the long-term dialysis patients. pp. 1436,1458. En Bonomini V, Coli L, Feliangeli G, Nanni Costa A, Scolari MP. Long-term comparative evaluation of synthetic and cellulosic membranes in dialysis. *Int J Artif Organs* 17: 392-398, 1994.
9. Capelli JP, Jushner H, Camiscioli T, Chen S, Stucio-White N: Factors affecting survival of hemodialysis patients utilizing urea kinetic modelling. A critical appraisal of shortening dialysis times. *Am J Nephrol* 12: 212-223, 1992.
10. Collins AJ, Keshaviah PR: High-efficiency, high-flux therapies in clinical dialysis. pp. 848-863. En *Clinical Dialysis*. 3.^a Edición (AR Nissenson, RN Fine y DE Gentile). Prentice-Hall International, Inc, 1995.

F. ALVAREZ-UDE

11. 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.
12. Cheung AK: Quantitation of Dialysis. The importance of membrane and middle molecules. *Blood Purif* 12: 42-53, 1994.
13. Christensen AJ, Wiebe JS, Smith TW, Turner CW: Predictors of survival among hemodialysis patients: effect of perceived family support. *Health Psychology* 13: 521-525, 1994.
14. Kerr E Ritz: Oxford University Press, 1993.
15. De Francisco ALM, Lorenzo V (Editores especiales): La Diálisis de los 90. *Nefrología* 10 (supl. 3) 1990.
16. Drukker W: Haemodialysis: a historical review. Páginas 20-86. En *Replacement of Renal Function by Dialysis. A textbook of dialysis*, 3.ª edición (JF Maher). Kluwer Academic Publishers, 1989.
17. Grupo Cooperativo Español de Diálisis Adecuada: Evaluación de los parámetros de diálisis adecuada en hemodiálisis y en tres diferentes técnicas de hemodiafiltración. *Nefrología* 14: 482-488, 1994.
18. Held PJ, Carroll CE, Liska DW, Turenne NM, Port FK: Hemodialysis therapy in the United States: what is the dose and does it matter? *Am J Kidney Dis* 24: 974-980, 1994.
19. Hornberger JC, Chernew 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.
20. Husebye DG, Westlie L, Stryvoky T, Kjellstrand CM: Psychological, social and somatic prognostic indicators in old patients undergoing long-term dialysis. *Arch Intern Med* 147: 1921-1924, 1987.
21. Keane WF, Collins AJ: Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1010-1018, 1994.
22. Keshaviah P, Collins A, Henderson LW, Lindsay RM, Lundin III AP: Hemodialysis: how much is enough? *Seminars in Dialysis*, vol. 1, n.º 1: 3-12, 1988.
23. Cheung AK: Biocompatibility of dialysis membrane: practical considerations. *Nephrol Dial Transplant* 9 (suppl.): 139-149, 1994.
24. Klinkmann H (editor): International Cooperative Biocompatibility Study. *Nephrol Dial Transplant* 8 (Suppl. 2) 1993.
25. Knaus WA: An evaluation of outcome from intensive care in major medical centres. *N Engl J Med* 104: 410-418, 1986.
26. Marcen R (Editor especial): Nutrición en Diálisis. *Nefrología* 14 (supl. 2), 1994.
27. May RC y Mitch WE: Pathophysiology of Uremia, pp. 2148-2169. En *The Kidney*, 5.ª edición (BM Brenner). WB Saunders Company, 1995.
28. McBride P: The development of hemodialysis and peritoneal dialysis. pp. 1-25. En *Clinical Dialysis*, 3.ª edición (AR Nisenson, RN Fine y DE Gentile). Prentice-Hall International, Inc, 1995.
29. Parker III TF: Role of dialysis dose on morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24: 981-989, 1994.
30. Ritz E, Wiecek A, Rambašek M: Cardiovascular death in patients with end-stage renal failure; strategies for prevention. *Nephrol Dial Transplant* 9 (suppl.): 120-128, 1994.
31. The Renal Association: Treatment of adult patients with renal failure. Recommended standards and audit measures. Abril 1995.
32. Von Sengbush G, Bowry S, Vienken J: Focusing on membranes. *Artif Organs* 17: 244-253, 1993.