

Informe de síntesis

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL (IRCT): DESARROLLO ACTUAL Y RESULTADOS

Desarrollo mundial

El desarrollo del tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica en el mundo ha superado las previsiones más optimistas realizadas a principio de los 70. Se estima que en 1986 vivían en el mundo más de 600.000 enfermos incluidos en programa de diálisis y más de 120.000 gracias a un trasplante renal funcional. Con un incremento mundial de la prevalencia en torno a un 7,5% anual, se prevé que en el año 2000 serán 824.000 los pacientes en diálisis y 200.000 los portadores de un trasplante renal.

Por desgracia, la distribución mundial de la población tratada no es homogénea, sino que guarda una estrecha relación con el grado de desarrollo económico de los distintos países. Así, en el año 92, el 88% de los enfermos tratados correspondía a pacientes que habitaban en EEUU, Europa Occidental y Japón; y solamente un 12% en el resto del mundo, sin que en las previsiones a corto plazo se prevean sustanciales variaciones en esta distribución.

Existen notables diferencias entre la incidencia (casos nuevos por año) y la prevalencia (casos que permanecen al año) de la IRCT en los EEUU y Japón por una parte, y los países europeos, por otra. En los primeros, la prevalencia en el año 92 es superior a 900 enfermos/pmp (por millón de población), en tanto que en Europa, según el último registro de la European Dialysis and Transplant Association (EDTA) correspondiente a diciembre del 93, se situaría entre 450 y 600 enfermos/pmp (en el conjunto de la EDTA, 296 enf/pmp). La incidencia en los EEUU superaría los 230 enf/pmp, y en Europa se situaría entre 75 y 118 enf/pmp (en el conjunto de la EDTA, 54,6).

Situación en España

En España, el desarrollo del tratamiento de la IRCT ha seguido un camino paralelo al de los países europeos de nuestro entorno, de modo que en diciembre de 1995 vivían en España 26.100 enfermos en tratamientos de IRCT, lo que significa una prevalencia de 650 enf/pmp, con incremento de un 5-

6% anual. La incidencia en el último registro de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) correspondiente al año 1992 era de 66 enfermos nuevos/pmp, con un incremento anual de un 5,6% respecto al año anterior.

Evolución de las características de la población en diálisis

Desde el inicio del tratamiento de la IRCT, y sobre todo en la década de 1980, se han producido tanto en los EEUU como en Europa, y en relación con el incremento del número de enfermos tratados, cambios importantes en la tipología de la población en diálisis. Así, tanto en los EEUU como en Europa la edad media de la población en diálisis ha pasado de 45 a más de 60 años, con un 32% mayor de 65 años. La edad media al inicio del tratamiento ha pasado de 47 a 60 años, con un 37% de más de 65 años.

En España, según el registro de la SEN del año 92, la edad media de los enfermos con IRCT era de 56,6 años, y la edad media al inicio del tratamiento, de 57,7 años.

También se han producido variaciones importantes en las causas de la IRCT; así, la diabetes ha pasado de representar el 3% al 27% en EEUU y un 18% en Europa. La hipertensión arterial con nefroangiosclerosis representa el 24% en los EEUU. También en España se han producido variaciones similares a las descritas, con un aumento de la diabetes (> 12%) y nefropatía vascular como enfermedad renal primaria.

Modalidades de tratamiento

Existen variaciones importantes en las formas de tratamiento de la IRCT en los distintos países. En EEUU y en la mayoría de los países europeos aumenta el número de enfermos con un trasplante renal funcional con importantes variaciones en el desarrollo de las otras técnicas, variaciones explicadas por Nissenon en su ya clásico artículo sobre los factores no relacionados con la medicina en la selección de la modalidad de tratamiento. En España, el desarrollo de las distintas formas de tratamiento en 1995, se muestra en la siguiente [tabla](#).

INFORME DE SINTESIS

Tipo de tratamiento	Nº Enfermos	Porcent. (%)	Enf/PMP
Hemodiálisis hosp/club ...	13.807	53	345
Hemodiálisis domicilio ...	160	< 1	4
CAPD	1.430	5,5	35,7
Total diálisis	15.397	59	385
Trasplante renal func.	10.703	41	267
Total tratamiento IRCT	26.100	100	650

Supervivencia de los enfermos en tratamiento de IRCT

Las siguientes tablas muestran la supervivencia actuarial porcentual por tramos de edades, y la particular en diabéticos, en las distintas modalidades de tratamiento en la EDTA y en España en el período 87-92.

Hemodiálisis

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
España	92	86	80	73	68
EDTA	88	79	72	65	59
España 0-15 años	98	94	90	89	89
España 15-30 años	98	97	96	95	94
España 30-45 años	96	94	92	89	88
España 45-60 años	85	89	83	79	73
España 60-75 años	88	76	66	59	49
España > 75 años	79	61	49	39	27
Diabetes España	82	68	56	45	39
Diabetes EDTA	81	67	54	43	37

DPCA

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
España	90	87	68	60	53
EDTA	88	76	66	58	51
Diabetes España	86	70	56	47	41
Diabetes EDTA	83	68	54	46	38

Trasplante renal

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
S. Enfermo España	98	95	92	90	88
S. Enfermo EDTA	94	88	90	88	85
S. Injerto España	81	76	72	68	64
S. Injerto España EDTA ..	80	70	70	66	64

En la diálisis, los datos de supervivencia se han mantenido estables durante los últimos años, siendo superiores en los países europeos que en los EEUU. En el trasplante renal, con la aparición y desarrollo

de nuevos inmunosupresores, la supervivencia ha mejorado de forma sustancial durante la última década.

OBJETIVO Y FUNDAMENTOS DE LA TECNICA

El objetivo de la hemodiálisis, al igual que el de otras técnicas de depuración extrarrenal, es el tratamiento de la uremia.

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.

Así pues, los buenos resultados conseguidos por la hemodiálisis (HD) descansan conceptualmente sobre un soporte fisiopatológico conocido, sólido y en alguna medida cuantificable.

En esencia, la técnica pretende modificar el estado de intoxicación urémica determinado por la anulación funcional de los riñones, mediante el contacto periódico y reiterado de la sangre del individuo enfermo con una membrana artificial bañada por un líquido que aprovecha principios físicos generales para extraer de dicho fluido orgánico los componentes tóxicos acumulados, equilibrar su composición electrolítica y liberarlo del exceso de agua igualmente acumulada.

Conviene subrayar aquí que la sustitución realizada por la hemodiálisis es incompleta, por cuanto no alcanza a reponer funciones metabólicas o endocrinas propias del riñón sano.

Los principios físicos generales sobre los que se apoya la HD son:

Transporte difusivo: Los solutos más concentrados en la sangre se mueven a través de la membrana hacia el líquido de diálisis a favor de un gradiente de concentración.

Transporte convectivo o ultrafiltración: El solvente (agua) y los solutos se mueven conjuntamente desde la sangre al líquido de diálisis, siguiendo el gradiente de presión transmembrana (PTM) existente entre ambos compartimientos, siendo dicho gradiente el resultante de un balance entre varias presiones que operan sobre los fluidos presentes (p. hidrostática, p. osmótica, p. oncótica).

La hemodiálisis y sus variantes consistirán, pues, en hacer pasar 3 veces a la semana un volumen de

sangre del paciente por un dializador que, instalado en un equipo que lo mantiene bañado por líquido dializante de composición preestablecida, extrae cantidades variables de «toxinas» urémicas del organismo enfermo.

Como puede suponerse, la eficacia depuradora del procedimiento dependerá de un número considerable de factores, de entre los que merecen destacarse los siguientes:

a) *Fluido de sangre proporcionado:*

Habitualmente se mantiene por encima de los 250 ml/min, y cuanto mayor es el caudal de sangre circulado, mayor será la cantidad de toxinas extraídas.

b) *Duración de la diálisis:*

El volumen total de sangre circulado en una sesión dependerá obviamente de la duración de la sesión supuesto un flujo de sangre constante.

c) *Mantenimiento del gradiente de concentración entre sangre y líquido dializante:*

Para garantizar el flujo de solutos a través de la membrana.

d) *Existencia de un gradiente de presión transmembrana que permita transporte convectivo y ultrafiltración.*

e) *Características del dializador:*

En términos de superficie, tamaño y número de poros (permeabilidad), siendo más eficiente cuanto más extenso y poroso sea.

La evolución y modificaciones que ha sufrido la técnica a lo largo de los años han estado relacionadas con cambios introducidos en uno o varios de los componentes citados, dirigidos a conseguir lo que se ha dado en llamar diálisis adecuada o diálisis óptima. A su vez, estas modificaciones técnicas han ido apareciendo a medida que se avanzaba en el conocimiento de la naturaleza y características del estado urémico y las «toxinas» que lo determinan: las toxinas urémicas.

Toxinas urémicas

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 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, ribonucleasa, glucagón, hormona natriurética, parathormona, beta₂-microglobulina, lisozima y diversos polipéptidos con efectos sobre la función de los granulocitos.

Resulta evidente que cualquier división de los productos retenidos en el estado urémico según su peso molecular (PM) 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 5.000 daltons, insuficientemente dializables incluso usando membranas de alto flujo). Algunos autores recomiendan, a efectos prácticos, extender el rango de «moléculas medianas» a las sustancias de PM entre 5.000 y 50.000 daltons. Teniendo en mente la arbitrariedad de esta clasificación, se expone el papel de cada uno de estos tipos de sustancias en el síndrome urémico.

MOLECULAS PEQUEÑAS

La más representativa es la urea, si bien en ese mismo rango de peso molecular existen otras sustancias (hidrogeniones, potasio, compuestos guanidínicos) tanto o más tóxicas que la misma urea.

Se dializan fácilmente y en grandes cantidades merced al transporte difusivo, atravesando con facilidad gracias a su pequeño tamaño las membranas de diálisis (incluso las menos porosas). La eficacia de la diálisis para este tipo de compuestos es función directa del flujo de sangre proporcionado y el gradiente de concentración conseguido merced a una renovación rápida del líquido de diálisis (flujo de dializado). Depende mucho menos de la duración de la diálisis, superficie o tipo de dializador.

La urea es el marcador más utilizado para medir el grado de eficacia de depuración de este tipo de moléculas.

La depuración apropiada de las pequeñas moléculas es un requisito «*sine qua non*» para considerar una hemodiálisis como adecuada.

MOLECULAS MEDIANAS

La atribución de un papel tóxico a moléculas de mayor tamaño retenidas durante el estado urémico

surge por primera vez en la década de 1960, al comprobarse la existencia de una discrepancia entre el aclaramiento o depuración de moléculas pequeñas y determinados síntomas urémicos, fundamentalmente la neuropatía. No se corregían por más que se depurara la urea, pero mejoraban aumentando la duración de la HD o cambiando a los pacientes a diálisis peritoneal, con independencia de los niveles de urea en sangre, que podían incluso ser mayores.

Tal observación suscitó la teoría de la existencia de moléculas tóxicas capaces de inducir sintomatología urémica que se depuran con arreglo a patrones distintos de los de la urea y que presentan mayores pesos moleculares.

Las llamadas «medianas moléculas», que atraviesan con mayor dificultad las membranas convencionales de diálisis por transporte difusivo, han sido identificadas globalmente, mediante cromatografía, como polipéptidos de peso molecular superior a 500 daltons. Se ha comprobado que su depuración, a diferencia de las pequeñas moléculas, es una función directa de:

- *La duración de la hemodiálisis.*
- *La superficie del dializador.*
- *La «porosidad» o permeabilidad del mismo.*
- *La cuantía de ultrafiltración.*

La observación de estos hechos ha permitido postular primero y demostrar después que las medianas moléculas se depuran más eficazmente aumentando la superficie porosa ofrecida (mayor número de poros, mayor tamaño de los mismos y mayor tiempo de exposición) y la participación de los mecanismos de transporte convectivo.

MOLECULAS GRANDES

El aislamiento e identificación de la b_2 -microglobulina (PM 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 b_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.

Estudios cinéticos en sujetos normales y en pacientes tratados con HD y hemofiltración demuestran que la tasa de síntesis de b_2 -m es sólo ligeramente superior (la diferencia no alcanza significación estadística) en los pacientes que en los controles normales.

Las membranas convencionales de celulosa regenerada (cuprofán) son prácticamente impermeables a la b_2 -m, 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 -m, especialmente si se usa hemofiltración. Un factor que contribuye de forma adicional a la eliminación de β_2 es su absorción 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 absorción también es significativa en el caso de las membranas de polimetacrilato (PMMA).

La producción semanal de b_2 -m en controles sanos es del orden de 1.500 mg/semana. La eliminación de β_2 -m 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 b_2 -m 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 b_2 -m, 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.

Resultados y tolerancia clínica

Los resultados clínicos alcanzados mediante el uso de esta técnica dependerán, sin embargo, de otros factores distintos del de la efectividad de la técnica en sí misma. Tales factores pueden ser clasificados en los siguientes grupos:

- *Condiciones propias del paciente:*

De ellas merecen destacarse la edad, la existencia de enfermedades asociadas (comorbilidad) y las características del acceso vascular.

- *Interacciones de la fisiología del paciente con el procedimiento:*

Las modificaciones biológicas inducidas por la hemodiálisis en el medio interno del paciente de-

sencadenan a su vez reacciones no siempre deseadas y conocidas, que son mejor o peor toleradas en el corto y medio plazo, configurando una situación clínica caracterizada por la presencia de signos y síntomas, así como por la aparición de determinadas complicaciones atribuibles al propio procedimiento.

Este conjunto de interacciones, que más adelante se detallarán, es lo que se ha dado en llamar tolerancia y biocompatibilidad.

La tolerancia y la biocompatibilidad se manifestarán por la aparición de un menor o mayor grado de síntomas y signos clínicos y biológicos durante la realización del procedimiento (morbilidad intradiálisis) y fuera de él (morbilidad interdiálisis y tardía). Así pues, con carácter general, los resultados globales del tratamiento con hemodiálisis dependerán de la conjunción e interrelación de tres órdenes de circunstancias:

1. Condiciones propias del paciente.
2. Efectividad del procedimiento.
3. Tolerancia y biocompatibilidad.

Supuesta una determinada condición del paciente, las mejoras en los resultados habrán de alcanzarse, por tanto, haciendo el procedimiento más efectivo, tolerable y biocompatible.

En esta triple dirección de efectividad, tolerancia y biocompatibilidad se han producido en los últimos años cambios considerables a partir de la adquisición de nuevos conocimientos fisiopatológicos, mejorándose la capacidad y control del mecanismo de ultrafiltración, aumentando la tolerancia al líquido de diálisis mediante modificaciones en su composición (bicarbonato) o temperatura y, por último, desarrollando nuevos dializadores de mayor rendimiento y biocompatibilidad.

Técnicas disponibles

La evolución y progreso de las membranas para hemodiálisis, así como de la tecnología, ha dado lugar a la aparición de distintas técnicas de «depuración sanguínea», todas ellas orientadas a proporcionar mejor calidad y mayor dosis de depuración a los pacientes con insuficiencia renal crónica; a continuación se describen de forma muy breve y sencilla las más utilizadas en Europa:

HEMODIALISIS CONVENCIONAL

Es la hemodiálisis habitual. En ella se utiliza un dializador de cuprofán, de baja permeabilidad hi-

dráulica, de una superficie inferior a 1,9 m² y un flujo sanguíneo no superior a 300 ml/min. El buffer utilizado en el «líquido de diálisis» puede ser acetato o bicarbonato sódico. En ella sólo se utiliza la difusión como mecanismo físico-químico para la extracción de las «toxinas urémicas». En este tipo de diálisis el aclaramiento de urea obtenido no supera los 175 ml/min y, por tanto, en una persona de 70 kg, con un volumen de distribución de la urea de 42.000 ml, para obtener un Kt/V de 1,0, el tiempo de diálisis debe ser de 4 horas (240 min), ya que $175 \times 240 = 42.000$. No depura las grandes moléculas y lo hace de manera insuficiente con las medianas.

HEMODIALISIS DE ALTA EFICACIA

En este tipo de depuración sanguínea sólo se busca una mejora cuantitativa y así poder reducir el tiempo de diálisis. Para ello es imprescindible incrementar el aclaramiento. Usando el ejemplo anterior, si queremos reducir el tiempo de diálisis a 3 horas (180 min), debemos incrementar el aclaramiento a 234 ml/min ($234 \times 180 = 42.120$). Si quisiéramos reducir todavía más el tiempo de diálisis, deberíamos incrementar todavía más el aclaramiento. Tres son los factores sobre los que se puede actuar para mejorar el aclaramiento: aumentar la superficie del dializador, aumentar el flujo sanguíneo y aumentar el flujo del «líquido de diálisis».

Al intensificar la eficacia de la hemodiálisis es imprescindible utilizar el bicarbonato como buffer en el «líquido de diálisis» y tener un control muy exacto de la ultrafiltración.

HEMODIALISIS DE ALTO FLUJO

El objetivo de estas técnicas es mejorar la calidad de la diálisis y, si es posible, reducir el tiempo de la sesión de hemodiálisis. En estas técnicas se utilizan membranas «abiertas», con alta permeabilidad, alto coeficiente de ultrafiltración y mayor capacidad de extracción de medianas y grandes moléculas. Teóricamente, en ellas sólo se utiliza la difusión para extraer los solutos de la sangre, pero en realidad siempre se produce un cierto grado de convección en la parte del dializador más cercana al lado arterial, compensada en el balance final por el mismo o parecido grado de retrodifusión del líquido de diálisis en la parte venosa del dializador.

En estas técnicas también es necesario utilizar flujos sanguíneos elevados, buffer con bicarbonato y control preciso de la ultrafiltración, pero además se utilizan membranas sintéticas y, por consiguiente, se obtienen las ventajas de la biocompatibilidad y la mejor depuración de todas las «toxinas urémicas», pequeñas, medianas y grandes.

HEMOFILTRACION

Cronológicamente es la primera variación a la hemodiálisis, incluso antes que las anteriormente citadas. Esta técnica sólo usa la convección; no existe «líquido de diálisis» y, por tanto, no se produce difusión desde la sangre.

En esta técnica se ultrafiltra un gran volumen de agua plasmática, con todos sus solutos, y este volumen se repone con una solución salina, específica para esta técnica, en el lado venoso del dializador, es decir, postfiltración. La depuración final depende del volumen ultrafiltrado y del coeficiente de cribado de la membrana para los distintos solutos. Por tanto, para depurar adecuadamente las pequeñas moléculas debería tener, como mínimo, un volumen de 42 litros, que deberían reponerse prácticamente en su totalidad con la solución de reinfusión.

Como puede adivinarse fácilmente, ésta es una técnica muy compleja, que casi nunca depura adecuadamente las pequeñas moléculas; por tanto, nunca alcanza un Kt/V de 1,0 y hoy día casi no se utiliza.

HEMODIAFILTRACION

Esta técnica utiliza los dos mecanismos de depuración sanguínea: difusión y convección. Básicamente es una hemodiálisis de alto flujo; por tanto, utiliza dializadores de membranas sintéticas, de alta permeabilidad, con altas superficies, altos flujos sanguíneos, buffer de bicarbonato y control de ultrafiltración. Pero, además, se realiza una ultrafiltración o convección de unos 6 a 10 litros, que se reponen con el correspondiente líquido de reinfusión.

Al usar esta técnica, difusión y convección, depura muy bien todo tipo de «toxinas urémicas», pequeñas, medianas y grandes, es muy biocompatible y, en general, evita la retrofiltración.

De esta técnica se han desarrollado distintas variedades. Las más utilizadas en Europa o Estados Unidos son las siguientes: hemodiafiltración «on line», biofiltración y biofiltración sin acetato, hemodiafiltración de alto flujo, técnica de las dos cámaras (paired filtration dialysis, PFD) y PFD con regeneración con carbón.

HEMODIAFILTRACION «ON LINE»

En esta técnica el líquido de reinfusión se fabrica y se utiliza instantáneamente según se desarrolla la sesión. El líquido de reinfusión está fabricado con «líquido de diálisis» adecuadamente tratado.

BIOFILTRACION Y BIOFILTRACION SIN ACETATO

En la *biofiltración normal* se ultrafiltran 3 litros, que se reponen con idéntico volumen de una solución con 100 mEq/l de bicarbonato. Esta técnica me-

jora el equilibrio ácido base, pero tiene una convección no demasiado alta.

La *biofiltración sin acetato (AFB)* utiliza un «líquido de diálisis» sin ningún tipo de buffer; por tanto, sin acetato; crea una ultrafiltración de al menos 6 litros, 2 litros por hora, que es repuesta con otros tantos litros de solución 1/6 molar de bicarbonato (166 mEq/l). Esta técnica no sólo tiene unos niveles muy adecuados de convección y difusión sino que además controla muy bien el equilibrio ácido base.

HEMODIAFILTRACION DE ALTO FLUJO

Utiliza dos filtros con membranas de alto flujo, de gran superficie; los filtros están colocados en serie, uno detrás de otro. En ambos filtros se produce difusión, pero en el primer filtro se produce la ultrafiltración y en el segundo, por retrofiltración, la reinfusión. Naturalmente, el líquido de diálisis debe estar adecuadamente tratado.

TECNICA DE LAS DOS CAMARAS (PFD SIMPLE) Y PFD CON CARBON

Estas técnicas también utilizan dos filtros en serie, pero al primer filtro no llega el «líquido de diálisis» y, por tanto, no tiene difusión, sino sólo convección, con un volumen de 8-10 litros por sesión, y en el segundo, al cual sí llega el líquido de diálisis, sólo se produce difusión. De esta forma, al realizarse por separado convección y difusión, ambos fenómenos físico-químicos utilizan al máximo su capacidad depuradora.

En la *PFD simple*, la reinfusión se realiza entre los dos filtros, con líquido de reinfusión normal o con bicarbonato como buffer.

En la *PFD con carbón* se utiliza como líquido de reinfusión el propio ultrafiltrado, previo paso y depuración por un cartucho de carbón colocado entre los dos filtros; esto simplifica el procedimiento y evita los riesgos de la utilización de líquidos de reinfusión.

BIOCOMPATIBILIDAD

Concepto

Los materiales en contacto con tejidos vivos o fluidos biológicos, «biomateriales», pueden desencadenar sobre los mismos una amplia serie de efectos que vienen a determinar la «biocompatibilidad» de tales materiales. En el tratamiento con hemodiálisis concurren dos particularidades adicionales: su frecuencia y continuidad, que nos lleva a un promedio de 150 sesiones anuales; y el contacto de la sangre no sólo con la membrana del dializador, sino también con el líquido de diálisis.

Según esto, y aunque 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.

El proceso se inició con la observación por Kaplow y Goffinet de la leucopenia inducida por la hemodiálisis, que primero se relacionó con la naturaleza y composición química de las membranas utilizadas, para asociarse posteriormente con la activación del sistema del complemento. Las investigaciones desarrolladas a partir de ahí han ofrecido una amplísima constelación de fenómenos y modificaciones de variables fisiológicas que se han propuesto como magnitudes de medida de la «biocompatibilidad». Sin embargo, su correspondencia con las alteraciones fisiopatológicas, agudas o crónicas, observadas a lo largo del tratamiento, no se sustenta en inequívocas relaciones de causalidad.

La incertidumbre en este ámbito viene a coincidir con la evolución de los criterios que la comunidad científica ha sustentado al respecto. Inicialmente, muchas de las complicaciones intradialíticas se atribuyeron a escasa «biocompatibilidad» de las membranas. Hoy se ha revocado esa afirmación, sustituyéndola por la de que es la morbilidad crónica la relacionada con el diferente grado de biocompatibilidad; sin embargo, cuando se pretende profundizar en la materia, la importancia de la biocompatibilidad se diluye en los conceptos más amplios de asistencia y prescripción de la diálisis. Así, la literatura que relaciona morbilidad con biocompatibilidad de las membranas suele presentar: biocompatibilidad/alto flujo/dosis de diálisis como elementos de confusión que oscurecen la participación que corresponde a cada uno de ellos en el conjunto de la respuesta clínica.

Descripción de fenómenos biológicos

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. 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.

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.

A continuación se enumeran los fenómenos fisiológicos más estudiados, junto con las variables más frecuentemente utilizadas para su cuantificación.

1. Activación del complemento:
 - Se tiende a la cuantificación por RIA de: C3a desArg; C5a des Arg y C5b-9, complejo de ataque de membrana (MAC).
2. Efecto sobre distintas células:
 - Leucopenia.
 - Degranulación de los neutrófilos: mediante la elastasa granulocitaria.
 - Activación de los monocitos: mediante interleuquina-1b (IL-1b) y factor de necrosis tumoral (TNF).
 - Activación de los linfocitos T: aunque se ha propuesto la disminución de la síntesis de interleuquina-2, este fenómeno resulta difícil de objetivar, por lo que se le presta menor interés.
3. Coagulación:
 - Fibrinólisis: es muy dudoso que sea de utilidad el estudio de estos parámetros; en tal

caso habría que cuantificar el factor de activación del plasminógeno tisular (t-PA) y los inhibidores del activador del plasminógeno, PAI-1 y PAI-2.

- Activación plaquetaria: también está muy discutida la utilidad de estos estudios. De realizarse parece que los más útiles son: el factor 4 de los componentes *a* (PF4) y el factor b-tromboglobulina (bTG).

4. Otros:

- Amiloidosis: la determinación de β_2 -microglobulina es importante por distintas razones y se realiza casi de rutina, pese a operar en los límites del umbral de detección. A su vez, todavía no se ha demostrado que represente un parámetro de «bioincompatibilidad».
- Reacciones mediadas por la bradiquinina: después de la descripción de reacciones anafilácticas con membranas biocompatibles y los IECA, se considera que quizá sea un índice de biocompatibilidad la medida de bradiquinina mediante RIA.

En cualquier caso hemos de significar la incertidumbre que pesa sobre tales fenómenos. Como se ha anticipado, la correspondencia entre ellos y la morbimortalidad asociada a la diálisis aún no se ha confirmado. Por otra parte, los indicadores utilizados para su cuantificación son objeto de controversias que se comentan en el apartado relativo a «Criterios de biocompatibilidad», dentro del capítulo IV. **CRITERIOS DE LA CLASIFICACION DE MEMBRANAS**. En resumen, se centran en que el conocimiento de las rutas bioquímicas y, en general, de los procesos fisiológicos en que se encuadran tales variables es muy limitado, ignorándose el detalle y la magnitud de los mecanismos de regulación homeostática; a lo que hay que añadir las particularidades que determina el estado urémico frente al fisiológico.

CLASIFICACION DE MEMBRANAS. CRITERIOS Y PARAMETROS

Criterios estructurales

A grandes rasgos y en los términos utilizados a continuación, los criterios estructurales son los únicos suficientemente diferenciados y estables como para permitir una clasificación nítida a efectos descriptivos; si bien es cierto que la inclusión de una membrana en una u otra de las categorías citadas

no debe interpretarse como calificación de su efectividad, ya que a tales efectos deberá valorarse individualmente cada membrana, considerada conjuntamente con las restantes variables que caractericen la técnica de diálisis empleada.

Celulosas regeneradas, celobiosas o hemicelulosas

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. Su prototipo es el cuprofán®.

Celulosas modificadas

Mediante sustitución 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».

La sustitución puede practicarse con diversos radicales, tales como ácido benzoico o, como en el caso del hemofán®, dietil aminoetanol, y el grado de sustitución es mucho más bajo, normalmente en torno al 1% de los OH libres. Sin embargo, la sustitución más frecuente es la acetilación. Cada monómero de glucosa ofrece tres OH⁻ susceptibles de acetilación, lo que permitiría la obtención de tres derivados: *monoacetato*, *diacetato* y *triacetato de celulosa*.

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.

Con alguna excepción, como la del polimetilmetacrilato (PMMA), tanto por la cara del compartimiento de sangre como por la del de 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.

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, si bien esta cualidad no sólo se extiende a las proteínas relacionadas con procesos mórbidos como la b_2 -microglobulina, sino también a las fisiológicas o terapéuticas como la hormona paratiroidea o la eritropoyetina.

En la [tabla](#) siguiente, tomada de Radovich, se agrupan los diferentes tipos de membranas con arreglo a los criterios estructurales referidos:

	Membrana	Polímero	Fabricante (membrana)	Morfología	Grupos reactivos	Carácter
Membranas de celulosa regenerada	Cuprofán	Celulosa regenerada	Akzo Ashai Terumo Althin	Homogénea	OH ⁻	Polar
	DAC	Diacetato de celulosa	Althin Toyobo Teijin	Homogénea	OH ⁻ CO ⁻	Polar Polar
Membranas de celulosa sustituida	TAC	Triacetato de celulosa	Toyobo	Homogénea	CO ⁻	Polar
	Hemofán	Celulosa + celulosa sustituida	Akzo	Homogénea	NH ^{+/-}	Polar
Membranas sintéticas	Eval	Polietilenoalcohol	Kurasay	Homogénea	OH ⁻	Polar
	AN-69	Poliacrilonitrilo-metalil sulfonato	Gambro/Hospital	Asimétrica ¹	CN ⁻ CO ⁻ SO ₃ ⁻	Muy polar Polar Iónico
	PAN	Poliacrilonitrilo-metacrilato	Ashai	Asimétrica	CN ⁻ CO ⁻	Muy polar Polar
	PMMA	Polimetilmetacrilato	Toray	Asimétrica	CO ⁻	Polar
	Polisulfona	Polisulfona	Fresenius Kawasumi NMC Kuraray Toray	Asimétrica	CO ⁻ NH ⁻	
	Polyflux	Poliamida	Gambro	Asimétrica	CO ⁻ NH ⁻	Polar Polar

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

Crterios funcionales

Como se expone en el capítulo correspondiente (*Criterios de clasificaci3n de membranas*), en la cuantificaci3n de la diálisis influyen: la modalidad de transporte a trav3s de la membrana, la superficie eficaz de 3sta y su espectro de permeabilidad. Deben barajarse los siguientes conceptos:

COEFICIENTE DE TRANSFERENCIA DE MASAS

El coeficiente de transferencia de masa (K_o) es un buen parámetro de eficiencia del dializador. Suele referirse a la urea por cuanto concierne al flujo difusivo, y básicamente expresa el aclaramiento referido al espectro de flujos sanguíneos. El rango de K_oA (coeficiente de transferencia de masa-área) varía de 250 a más de 800, en el caso de dializadores de muy alta eficacia.

COEFICIENTE DE ULTRAFILTRACION (CUF)

Se define como el volumen de ultrafiltrado por unidad de tiempo y de presión transmembrana. Así, un CUF de 2,0 significa que para ultrafiltrar 1.000 ml por hora se necesita una presión transmembrana de 500 mm/hg. 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 como el flujo neto de un soluto determinado, a través del hemodializador. Se expresa como el número de mililitros de sangre por minuto que han sido totalmente depurados de tal cantidad de soluto. En consecuencia, se refiere a diversas magnitudes de peso molecular, por lo que suelen emplearse las cifras relativas a los siguientes solutos: urea, creatinina y vitamina B_{12} .

COEFICIENTE DE CRIBADO

Es la relación entre 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 expresi3n indirecta de la porosidad de la membrana.

En consecuencia, la funcionalidad de un dializador viene caracterizada por la combinaci3n de di-

ferentes variables, algunas de las cuales, a su vez, se multiplican al aplicarse a diferentes mol3culas que se adoptan como marcador. Así, habrían de combinarse como mínimo:

Coeficiente de ultrafiltraci3n.

Aclaramiento de pequeñas (urea) y medianas (vitamina B_{12}) mol3culas.

Coeficiente de cribado de grandes mol3culas (b_2 -microglobulina).

Como vemos, estas variables funcionales ya no son características fijas de la membrana, sino también de la construcci3n del propio dializador y de la técnica de la diálisis en su conjunto.

La clasificaci3n de los dializadores, delimitando sus categorías con arreglo a tales especificaciones, es meramente convencional, est3 abierta y la elecci3n ser3 netamente individualizada a tenor del tratamiento propuesto. Cualquier agente científico puede proponer otras variables, otros valores u otras condiciones para determinarlos.

Crterios de biocompatibilidad

Según lo apuntado anteriormente, la multiplicidad de fenómenos subsiguientes a la circulaci3n extracorp3rea ha dado lugar a multitud de estudios que proponen gran variedad de ensayos de laboratorio para «cuantificar» la biocompatibilidad de una membrana. En la pr3ctica, esta disparidad se reduce a un número más reducido de determinaciones, pese a que su interpretaci3n siga siendo discutida.

Pese a la abundancia de estudios sobre los elementos de «biocompatibilidad» de las diferentes membranas, su comparaci3n resulta harto delicada debido a muy diversos factores de variabilidad, entre los que destacan:

- 1) Variaci3n en la elecci3n de parámetros marcadores.
- 2) Variaci3n en las técnicas empleadas y los procedimientos seguidos.
- 3) Variaci3n en los tratamientos estadísticos aplicados.
- 4) Variaci3n en la procedencia de las membranas: fabricantes y superficie de los dializadores.
- 5) Escasez bibliográfica de resultados cuantitativos completos, debido a la inclinaci3n, muy generalizada, a sustituirlos por gr3ficos 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.

Resumiendo los comentarios sobre los parámetros más utilizados que se exponen en el correspondiente capítulo, podemos recordar diversas limitaciones de interpretación:

C3a des Arg. Es fácilmente mensurable, pero inactivo y desviado de la cadena de activación, de la que no pasa de ser un marcador indirecto.

C5a se encuentra muy fugazmente y en concentraciones muy bajas, que escasamente superan los límites de detección.

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

A lo que se ha de añadir que, dadas las cinéticas de conversión, unión a receptores y degradación de los componentes, así como la magnitud del contacto sangre/membrana, caben serias reservas sobre el alcance efector del proceso de activación del complemento. En este sentido se discute si la señal que se desencadena es suficiente no sólo para iniciar la transcripción del MRNA de las citoquinas, sino para completar su síntesis y liberación.

Por otra parte, se empiezan a conocer mecanismos amortiguadores 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*. 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. 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 mononucleares que han estado en contacto con los dializadores.

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.

Respecto a la b₂-microglobulina cabe destacar que las membranas de alta filtración, aunque reduzcan sus concentraciones, no alcanzan a remover las tasas de síntesis cotidiana, en torno a los 150-200 mg/día; en consecuencia, el efecto de remoción se manifiesta de forma aguda tras cada sesión de diálisis, 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 amiloideas relacionadas con la diálisis a largo plazo.

En cualquier caso, y aunque se admitiera el valor predictivo de las mismas, la «biocompatibilidad» no se podría definir por una sola, sino mediante la valoración ponderada de varias de ellas, por lo que, como en el caso de la clasificación por criterios funcionales, aquí también habría que proceder a la evaluación individualizada de cada dializador. Sería difícil establecer categorías rígidas y cerradas, cuando las variables de referencia que se proponen son flexibles y abiertas a nuevos estudios para precisar su valor, a los que todos los investigadores remiten tras formular sus propias propuestas.

Catálogo de dializadores

En el anexo que acompaña a este informe, y que se explica en el capítulo correspondiente (*Criterios de clasificación de membranas*), figuran las características funcionales y de biocompatibilidad que tiene cada uno de los dializadores existentes en el mercado español, de acuerdo con la información técnica proporcionada por las empresas fabricantes o distribuidoras.

DIALISIS ADECUADA

La definición de «diálisis adecuada» es problemática. La palabra «adecuada» viene del latín «adecuare», es decir, «igualar». En consecuencia, una diálisis adecuada sería aquella que aproximara («igualase») a la normalidad la depuración renal medida en términos bioquímicos, hematológicos, cardiovasculares, de calidad y de cantidad de vida. Como estamos lejos de esta sustitución completa de la fisiología renal, la progresiva «adecuación» de la diálisis se convierte en una tendencia hacia la mayor aproximación posible a las variables fisiológicas. Según Hakim, sería adecuada la diálisis que redujese la morbilidad y la mortalidad asociada a la insuficiencia renal y el tratamiento dialítico.

Sargent y Gotch desarrollaron las bases teóricas del «Estudio Cooperativo Nacional de Diálisis» (NCDS)

INFORME DE SINTESIS

de EEUU, partiendo de los siguientes supuestos, acordes con el principio de conservación de masas:

- a) En el organismo se producen o generan metabolitos, que
- b) Se difunden en el agua corporal y
- c) Se eliminan mediante el aclaramiento de los propios riñones y/o del dializador.

En consecuencia, la concentración de toxinas urémicas en la sangre de los pacientes sería el resultado del equilibrio entre sus tasas de generación y de eliminación y permitiría juzgar si el tratamiento es o no el adecuado.

La urea, como metabolito del catabolismo proteico, nos puede orientar sobre la retención del resto de los catabolitos proteicos, de la producción de ácidos y de otros productos; de ahí que el nitrógeno ureico (BUN) se haya considerado marcador de las «toxinas urémicas». A tal efecto, y dadas las variaciones que experimentaba su concentración, tanto en los períodos intra como interdialíticos, se acuñó el concepto de *concentración media a lo largo del tiempo (TAC)*, referido a semanas. Por otra parte, mediante la determinación del nitrógeno ureico se conoce la *tasa de catabolismo proteico (PCR)* que, en situaciones de balance de nitrógeno equilibrado, permiten estimar la ingesta proteica mejor incluso que las encuestas dietéticas.

En cada sesión de diálisis se debería depurar la totalidad de la urea acumulada; por tanto, se debería depurar la totalidad del líquido que constituye el volumen de distribución de la urea. Es decir, el «aclaramiento total de diálisis» (Kt) debería ser igual al volumen (V) que debe ser depurado; por consiguiente, la proporción o cociente entre «aclaramiento total de diálisis» y volumen debe ser 1,0. Por su parte, el «aclaramiento total de diálisis» es igual al aclaramiento del dializador multiplicado por el tiempo de diálisis y, por consiguiente, Kt/V expresa el aclaramiento del dializador (K), multiplicado por el tiempo de diálisis (t) y dividido por el volumen de distribución de la urea (V).

Según los autores citados, la relación entre Kt/V y probabilidad de fallo no es continua. Para Kt/V inferior a 0,9, la probabilidad de fallo es muy elevada. Cuando el Kt/V supera esta cifra, 0,9, la probabilidad de fallo experimenta una reducción notable que, sin embargo, ya no mejoraría aunque se siguiera aumentando el Kt/V.

Análisis crítico del modelo cinético de la urea

Dentro de las teorías y fórmulas manejadas parecería que el modelo cinético de la urea es el que

mejor responde a nuestras necesidades; no obstante, se le pueden hacer las siguientes críticas:

1) El estudio del grupo americano se hizo con técnicas convencionales en las cuales, probablemente, la urea era un buen marcador. Hoy día, con las técnicas de alto flujo y alta eficacia, esta afirmación resulta discutible.

2) Igualmente, la comparación de los datos de la hemodiálisis con la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) plantea dudas sobre la validez de la urea como marcador. En este sentido, Keshaviah ha publicado el siguiente razonamiento: si consideramos que en la DPCA la proporción Cd/Cp (Cd = concentración en líquido de diálisis y Cp = concentración en plasma) suele ser de unos 0,9 y que el volumen de drenado es unos 9,5 litros (8 litros de líquido de diálisis más 1,5 de ultrafiltrado), el Kt de un día debe ser $0,9 \times 9,5 = 8,55$ litros; si el volumen de distribución de la urea de un varón adulto es de unos 40 litros, el Kt/V será de $8,55/40 = 0,214/\text{día}$, multiplicado por 7 días sería igual a 1.498/semana. Si se quiere comparar con la HD se debe dividir por 3 (número de sesiones de HD realizadas en una semana), lo que daría un Kt/V de 0,499, claramente inferior a lo que se considera propio de una diálisis adecuada, y ello pese a la demostrada validez de la DPCA para mantener a los pacientes con un buen estado clínico.

3) El modelo americano aceptaba la distribución en un solo compartimento. Igualmente, con las nuevas técnicas, más eficaces, más rápidas, se evidencia con claridad la existencia del segundo compartimento, intracelular.

4) Resultan discutibles tanto la recolección como la interpretación de los datos. Así se puede tomar el valor del BUN en sangre inmediatamente después de finalizar la sesión de diálisis, o el del rebote de la circulación, o el del segundo compartimento; mientras que un mismo Kt/V permite distinta interpretación según proceda de una técnica de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) o de hemodiálisis.

5) Ofrece una contradicción entre datos matemáticos y clínicos que se pretende satisfacer mediante dos hipótesis: a) la de las moléculas medianas, que serían las principales toxinas y de las que la urea no sería un buen marcador; y b) la de los «picos» máximos que alternarían a las 3 ó 4 horas con concentraciones bajas de toxinas y que serían los responsables de la toxicidad urémica.

Dosificación

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/minutos, 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.

Si se aplica el modelo cinético de la urea han de barajarse otras variables. En la revisión de sus propios datos, Sargent y Gotch llegaron a la conclusión de que la mejor manera de definir la adecuación de una diálisis es la utilización de un nomograma, en el cual se incluyesen las cifras de Kt/V, nPCR y C1 (concentración de BUN al inicio de la hemodiálisis del medio de la semana). En dicho nomograma se especifican áreas de «diálisis adecuada», «diálisis inadecuada», «diálisis excesiva» y «zona no definida».

Basados en los datos del estudio clínico prospectivo del grupo americano (NCDS), concluyen que la diálisis adecuada, aquella con la cual se produce menos morbilidad y menos ingresos por problemas intercurrentes, es la que tiene un Kt/V de $1,0 \pm 0,2$, un nPCR de $1,2 \pm 0,2$ y un BUN de 70 ± 15 .

Consecuente a las ulteriores valoraciones de las limitaciones del NCDS arriba apuntadas, así como a las modificaciones que han experimentado las técnicas de la diálisis, se han propuesto mayores dosificaciones.

La revisión de los nuevos cálculos muestra una relación inversa y continua entre Kt/V y probabilidad de fallo. Keshaviah apunta que el aumento del Kt/V hasta cifras de 1,5-1,6 reduce la morbilidad y mejora la mortalidad, por lo que viene a proponer, como mínimo, un Kt/V de 1,2 por sesión de hemodiálisis. Por otra parte, en sendos estudios que comparaban los resultados clínicos obtenidos con diferentes Kt/V, Ahmahd, Schleifer y Charra detectaron la mayor efectividad con Kt/V de 1,29, 1,3 y 1,97, respectivamente.

MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A LA DIALISIS

Los objetivos del tratamiento con hemodiálisis consisten en lograr una larga supervivencia de los enfermos con una buena calidad de vida y una baja morbilidad tanto durante la sesión de diálisis como

en el período interdiálisis. Para obtener estos objetivos es necesario conseguir una adecuada corrección del síndrome urémico, mantener al paciente en un buen estado de nutrición y evitar la aparición de complicaciones a corto y a largo plazo. El lograr un alto grado de biocompatibilidad del procedimiento puede ser fundamental para evitar la aparición de estas complicaciones, si bien hoy día continúa siendo un tema controvertido la relevancia clínica del empleo de las membranas de alta compatibilidad en los enfermos tratados con diálisis.

Clásicamente, en el análisis de la morbilidad asociada a diálisis se diferencian dos grupos de síntomas y complicaciones:

- *Morbilidad intradiálisis*: La que acaece coincidiendo con la realización del procedimiento.
- *Morbilidad interdiálisis*: La que tiene lugar sin asociación temporal estricta con el procedimiento.

MORBILIDAD INTRADIALISIS: INTOLERANCIA

Son alteraciones directamente relacionadas con el procedimiento de la hemodiálisis (HD). En orden de frecuencia, hay que citar entre otras: la hipotensión arterial (20%), los calambres (5-15%), las náuseas y vómitos (5-12%), las cefaleas (5-6%), el dolor torácico (2-4%), el prurito (4%) y, en menor proporción (< 1%), la fiebre, los escalofríos, las arritmias, la hemólisis, la embolia aérea y las pérdidas sanguíneas.

La inestabilidad cardiovascular, manifestada como hipotensión arterial sintomática constituye la principal complicación aguda durante la HD. De etiología multifactorial, el acetato, la excesiva ultrafiltración (UF), cebado del circuito, temperatura del líquido, neuropatía autonómica, anemia, cardiopatía, uso de hipotensores, ingesta intradiálisis, etc., son algunas de las causas de la hipotensión, si bien cabe destacar dos factores fundamentales: a) el acetato usado como alcalinizante, que es un depresor miocárdico y un vasodilatador periférico, y b) la excesiva tasa de UF, que origina una pérdida brusca de sodio y agua. Esta brusca depleción de líquido produce una hipovolemia aguda, que se manifiesta con hipotensión y se suele asociar con cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, calambres musculares y, en ocasiones, pérdida de conciencia y convulsiones. La corrección de la hipovolemia con soluciones salinas o expansores plasmáticos es el tratamiento de elección.

Uno de los objetivos básicos es disminuir la incidencia de hipotensión en diálisis por medio de alternativas a la HD convencional: La utilización de monitores con control volumétrico de UF, utilización

de bicarbonato como alcalinizante en el líquido de diálisis, la diálisis secuencial y el aumentar el contenido de sodio del baño son algunas de dichas alternativas que han conseguido disminuir la incidencia de hipotensión en la práctica diaria. Evitar la vasodilatación venosa disminuyendo la temperatura del baño, así como evitar el «efecto ingesta» por vasodilatación del lecho esplácnico, disminuyen también la intolerancia durante la diálisis.

Se ha especulado sobre el papel que puede jugar la composición de la membrana en la intolerancia de la diálisis. Se ha descrito una mejor tolerancia con disminución de los episodios de hipotensión con el uso de membranas biocompatibles en relación con aquellas del tipo del cuprofán (CU), debido a la activación del complemento y la secreción de citoquinas. Recientemente se han descrito resultados similares comparando hemofán con acetato de celulosa. Sin embargo, estas diferencias no han sido confirmadas por otros autores. En el momento presente no hay evidencia clínica contundente que pueda demostrar este efecto beneficioso atribuido a las membranas de alta biocompatibilidad. Estudios bien diseñados no han encontrado diferencias entre las distintas membranas evaluadas en lo referente a la hipotensión arterial durante la HD.

Se han observado también durante la HD otro tipo de alteraciones agudas como: broncospasmo, hipertensión pulmonar, reacciones anafilactoides y otros problemas relacionados con la activación del complemento inducido por la membrana del dializador; la generación de IL-1, alergia al ETO, «síndrome de primer uso», liberación de serotonina o histamina. En este sentido, las membranas más biocompatibles presentan una menor activación de los sistemas biológicos del organismo y pueden ser de utilidad en pacientes con patología pulmonar severa. Sin embargo, también se han descrito en los últimos años manifestaciones agudas de bioincompatibilidad en relación con las membranas sintéticas, como ocurre con AN69 en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de la conversión (IECA).

MORBILIDAD INTERDIALISIS: CUADROS A CORTO Y LARGO PLAZO

En la insuficiencia renal crónica el riñón fracasa como órgano excretor y también como órgano endocrino y es evidente que la diálisis por sí sola no puede revertir totalmente el síndrome urémico, por lo que desde un punto de vista etiológico y fisiopatológico algunas complicaciones a corto y largo plazo que se producen en estos enfermos son debidas a la incapacidad de la diálisis para revertir el

síndrome urémico; serían, pues, *complicaciones por insuficiencia*. Por otra parte, los complejos mecanismos que tienen lugar en la interacción de la sangre con el material utilizado en la circulación extracorpórea, descritos en un gran número de trabajos durante la última década, son responsables de complicaciones que pueden aparecer a corto o largo plazo y serían *complicaciones por intolerancia*. Existen otras en las cuales intervienen ambos mecanismos, que serían *complicaciones mixtas*.

Complicaciones por insuficiencia

Alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. En la uremia existe una retención de fósforo y una alteración del metabolismo del 1,25-(OH)₂-D₃ (calcitriol) por un déficit de la 1- α -hidroxilasa a nivel renal, con la consiguiente hipocalcemia, que induce la aparición de hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal. Los pacientes urémicos presentan generalmente hipocalcemia, hiperfosforemia, niveles descendidos de calcitriol y elevación de las cifras de PTH. El control del metabolismo calcio-fósforo y del hiperparatiroidismo secundario es uno de los aspectos claves del tratamiento para evitar la osteodistrofia renal.

La corrección de la hiperfosforemia es esencial para intentar al menos parcialmente revertir estas alteraciones. Restricción dietética de fósforo, quelantes y metabolitos activos de la vitamina D, 1,25-(OH)₂ D₃ (calcitriol) son las opciones terapéuticas, siendo esencial mantener el producto calcio-fósforo por debajo de 60-65 para evitar las calcificaciones metastásicas.

No se ha podido demostrar ningún efecto beneficioso de las membranas de diálisis sobre la evolución de la osteodistrofia renal, exceptuando algunos estudios aislados, no plenamente contrastados, de que el uso de membranas de alta permeabilidad permite una mayor tasa de eliminación de fósforo.

Alteraciones hormonales. Se mencionan alteraciones hormonales, como la disfunción sexual (disminución de la libido, ginecomastia, impotencia, esterilidad y trastornos menstruales) y la alteración del metabolismo hidrocarbonado. No se ha objetivado una relación directa entre tipo de membrana y alteraciones hormonales. Sin embargo, se ha planteado que la activación de las interleuquinas pudiera condicionar los efectos a largo plazo inducidos por las membranas de diálisis.

Anemia. De tipo normocítica y normocrómica, su origen está relacionado, básicamente, con un défi-

cit en la secreción de eritropoyetina y un aumento de la fragilidad de los hematíes, con acortamiento de su vida media. Esta anemia es muy severa en la mayor parte de los pacientes y requiere transfusiones periódicas, con los consiguientes riesgos que esto conlleva. En el momento presente, el tratamiento de elección es la eritropoyetina humana recombinante.

Existen muy pocos estudios en relación con la anemia y la biocompatibilidad de las membranas de diálisis. Se ha documentado que cuando los pacientes se dializan con membranas de CU se observa una mejoría de la fragilidad osmótica de los hematíes, siendo más manifiesta con el acetato de celulosa. Por otra parte, la concentración de malonildialdehído de los glóbulos rojos tiende a incrementar con el cuprofán y desciende con el acetato de celulosa. Estos datos sugieren que la función de los hematíes puede mejorar en los pacientes urémicos modificando las características de la membrana de diálisis y que este fenómeno puede ser dependiente de la biocompatibilidad.

Complicaciones por intolerancia

Alteraciones de la coagulación-fibrinólisis. La interacción de la sangre con la membrana de diálisis produce la activación de la vía intrínseca de la coagulación, representada fundamentalmente por el factor XII (Hageman), kininógeno de alto peso molecular (HWMK), prekallitreína y factor XI. Este proceso se produce preferentemente con las membranas cargadas negativamente, hecho que puede ser de vital importancia en la inducción de reacciones anafilactoides con este tipo de dializadores. Además de la activación de la vía intrínseca de la coagulación se ha descrito una mayor activación plaquetaria durante la HD. Esta activación es de mayor intensidad con membranas de cuprofán que con las de AN69 o polisulfona. Algunos investigadores han tratado de establecer una comparación entre las diferentes membranas disponibles del mercado para clasificarlas de acuerdo a su capacidad trombogénica. No se ha llegado a establecer ningún acuerdo, probablemente debido a la gran cantidad de factores involucrados en el sistema de la coagulación alterados en la uremia, a los que hay que añadir la anticoagulación con heparina y la idiosincrasia propia de cada paciente.

Varios estudios han descrito alteraciones de la fibrinólisis en la uremia. Durante la sesión de HD con membranas celulósicas se incrementa la actividad fibrinolítica, probablemente mediada por la liberación

del t-PA Ag. No se han observado variaciones de la fibrinólisis cuando los pacientes son dializados con membranas sintéticas.

Complicaciones mixtas

Amiloidosis asociada a la diálisis. La amiloidosis asociada a la diálisis es una enfermedad de distribución preferentemente osteoarticular, que se caracteriza por artralgias, inflamación periarticular de los tejidos blandos, síndrome del túnel carpiano, artropatía destructiva difusa, lesiones líticas óseas y esporádicamente fracturas patológicas. A veces puede afectar también a corazón, intestino y grandes vasos. Su prevalencia se correlaciona con el tiempo en HD, afectando casi al 100% de los pacientes transcurridos 18-20 años. Se ha descrito en enfermos en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y, ocasionalmente, en prediálisis. Se ha recomendado el uso de membranas de alta permeabilidad para incrementar el aclaramiento de b_2 -microglobulina durante la diálisis, sin que se haya podido establecer una estrecha correlación entre niveles séricos de b_2 -microglobulina y aparición de amiloidosis de la diálisis. Algunos autores han publicado una menor prevalencia de síndrome del túnel carpiano en pacientes tratados preferentemente con membranas biocompatibles en comparación con un grupo control dializados con CU. Incluso se ha descrito una mejoría de los dolores articulares cuando se cambia a los enfermos a dializadores de alta permeabilidad y biocompatibilidad. No obstante, como se indica en el capítulo V, *Valoración de las diferentes categorías de membranas*, la literatura al respecto es controvertida.

Alteraciones de la inmunidad. Los pacientes urémicos en diálisis tienen tendencia a presentar una incrementada incidencia de infecciones y a desarrollar procesos tumorales con mayor frecuencia que la población general. Estos fenómenos se han atribuido a un estado de deficiencia inmunitaria inducida por las toxinas urémicas y a la estimulación continua e intermitente del sistema inmune durante la HD. Entre los factores patogénicos relacionados con la diálisis se han barajado la contaminación por endotoxinas, el acetato del líquido de diálisis, la activación del complemento, alteraciones de la activación celular, la estimulación de citoquinas y otros precursores de la inflamación.

Se ha observado que membranas tipo CU y PAN inducen transcripción, síntesis y liberación de IL-1; sin embargo, se objetivó que la rápida absorción de IL-1 producida en la membrana de PAN era capaz

de prevenir la detección de niveles circulantes elevados de esta citoquina. Por tanto, la diferencia entre membranas de CU y PAN con respecto a su efecto sobre la IL-1 depende más de la capacidad de absorción que de la inducción. Estos datos sugieren que las membranas más biocompatibles alteran en menor proporción los factores relacionados con la inmunidad (IL-1, IL-2, linfocitos T, TNF) y teóricamente deben producir menos complicaciones a largo plazo. Sin embargo, no se ha podido aún demostrar contundentemente un beneficio derivado del uso de estas membranas sobre las infecciones o la propensión a desarrollar neoplasias.

Alteraciones lipídicas. La principal causa de mortalidad de los pacientes en HD son las complicaciones cardiovasculares, uno de cuyos factores etiológicos son las anomalías lipídicas asociadas a la uremia. Se ha reseñado en algunos trabajos recientes una mejoría del perfil de lipoproteínas durante la diálisis con membranas de alta permeabilidad. Este efecto se ha atribuido a una sustancia circulante no dializable con membranas celulósicas de baja permeabilidad que inhibe la actividad de la lipoprotein-lipasa, que sí es eliminada con dializadores de alta permeabilidad. No se conocen aún las posibles repercusiones de este hecho a largo plazo; su confirmación podría disminuir la morbimortalidad relacionada con la aterosclerosis.

MORTALIDAD Y CALIDAD DE VIDA

Es bien conocido que la supervivencia actuarial de la IRCT es inversamente proporcional a la edad de comienzo del tratamiento. Así, a los 5 años, los que inician el tratamiento con más de 65 tienen un índice de supervivencia inferior en un 15% que aquellos con 55-64 años (registro EDTA 95). La tasa de mortalidad anual de los pacientes en HD está alrededor del 8-10% en España y la CEE, siendo más elevada en los EEUU, donde es, aproximadamente, del 18%. La mortalidad del tratamiento integrado de la insuficiencia renal crónica está por debajo del 5% anual en pacientes menores de 45 años. La principal causa de mortalidad en los pacientes en HD son las enfermedades cardiovasculares, seguida de las infecciones, hepatopatías y procesos gastrointestinales. Factores de riesgo bien definidos son: la edad, el sexo, el tiempo en diálisis, la dosis de diálisis, factores nutricionales como la albúmina, el colesterol, además de complicaciones asociadas.

A pesar de los índices de supervivencia alcanzados y de los avances producidos en el tratamiento de la IRCT en las últimas décadas, el análisis de los

datos sobre esperanza y calidad de vida nos muestra en toda su crudeza la realidad de una enfermedad crónica. En los datos publicados en la literatura americana vemos que la esperanza de vida de un enfermo con IRCT en EEUU de 40 y 59 años es de 8,8 y 4,2 años respectivamente, en tanto que en la población sana de esa misma edad es de 37 y 20 años. La mortalidad de la IRCT es similar a la del cáncer de colon y superior a la del cáncer de próstata. También en EEUU la media de hospitalización de los enfermos mayores de 65 años del programa Medicare es de 2,9 días/año, mientras que en los pacientes en diálisis es de 17,9 días/año. Aproximadamente un 2,5% de los enfermos abandonan voluntariamente la técnica durante los 18 primeros meses de tratamiento en los EEUU, cifra que alcanza el 8% en pacientes mayores de 70 años. En relación con la rehabilitación, Gurland refiere que menos del 30% de los enfermos trabajan, 40% están deprimidos y 60% presentan algún tipo de disfunción. Existe una coincidencia general en que el principal factor que ha demostrado en diversos estudios mejorar la calidad de vida de los pacientes en diálisis ha sido el tratamiento con EPO.

USO DE LAS DIFERENTES CATEGORIAS DE MEMBRANAS

Una de las tecnologías que más ha evolucionado en los últimos años en el tratamiento de la insuficiencia renal ha sido la membrana utilizada en hemodiálisis, de modo que del uso exclusivo de la celulosa como componente de los dializadores se ha pasado en la última década a contar con una amplia oferta de nuevos materiales con propiedades biológicas particulares y una gran variabilidad en su espectro de transferencia de masas.

La decisión personal de los nefrólogos en base a sus conocimientos y experiencias, los sistemas de comercialización desarrollados por la industria y la disponibilidad económica de cada centro o unidad para asumir el mayor coste que supone la utilización de algunas de las membranas han condicionado su mayor o menor utilización.

Dada la ausencia de datos contrastados sobre su uso y con el fin de contar con datos fehacientes sobre la utilización de los diferentes tipos de membranas en España y en otros países de nuestro entorno, se han analizado los datos existentes en el registro de la EDTA sobre los tipos de dializadores utilizados en cada país, recogidos en el cuestionario de dicho registro. Para tener acceso a dichos datos se ha contado con la imprescindible ayuda del doctor F. Valderrábano, Chairman del mismo, que ha fa-

cilitado a la AETS una relación codificada correspondiente al año 93 con los datos sobre las marcas modelos y número de dializadores utilizados en cada uno de los países adscritos a la Asociación.

Situación en Europa y en la EDTA

Datos generales

En el año 93, el registro de la EDTA recibió información de 33 países de tres continentes, con una población de 656 millones de personas. Cuenta con 2.829 centros de diálisis registrados y un índice de respuestas en el año 93 del 66% (rango 11%-100%); en 13 países la respuesta es mayor del 80%. La prevalencia de la IRCT es de 296 enf/pmp (10-596). 105.832 pacientes, 53,6%, reciben tratamiento con HD, de los cuales se ha conseguido identificar el dializador utilizado en 62% de los casos. Tanto para el número de enfermos como en el tipo de dializador utilizado, la información del registro de la EDTA corresponde en un 87% a países europeos de nuestro entorno. Para que al analizar el tipo de membranas utilizadas los datos fueran homologables se ha seleccionado un grupo de países que denominamos «Europa Occidental» con al menos el 50% de sus dializadores identificados.

Tipo de membranas utilizadas

En el análisis de la muestra se contabilizaron 449 modelos de dializadores de 18 marcas comerciales compuestos por 10 tipos de membranas diferentes.

Los resultados muestran que el cuprofán es la membrana más utilizada tanto en la EDTA (41,5%) como en Europa Occidental (35,5%). Las membranas celulósicas son más utilizadas que las sintéticas (62,6% vs 37,4). Las membranas de alta UF suponen en Europa el 25,9% del total. (En el capítulo correspondiente de este mismo informe se expone información detallada por cada tipo de membrana, agrupadas y por países).

Situación en España

En los datos del registro relativos a España, el índice de respuestas de los centros al cuestionario es del 66%, y el número de dializadores identificados, del 49,3; en ambos casos son inferiores a la media de los países europeos. Las siguientes tablas muestran el número y porcentaje de utilización en España, Europa y EDTA de las membranas según su com-

posición y coeficiente de UF, agrupadas en este caso según la clasificación expuesta (información más detallada en el documento completo).

A) Agrupadas por su composición

Composición/ Países	España	Eur. Occidental	Edta
Cel. Reg (Cuprofán)	3.123 (48,9%)	18.834 (35,5%)	26.942 (41,5%)
Cel. Modificada	1.747 (27,4%)	14.456 (27,2%)	16.952 (26,0%)
M. Sintéticas	1.505 (23,7%)	19.876 (37,3%)	21.293 (32,6%)
Total	6.375 (100%)	53.166 (100%)	65.187 (100%)

B) Agrupadas por coeficiente de ultrafiltración

Atendiendo a su coeficiente de ultrafiltración, las membranas se han clasificado en los tres grupos siguientes:

Membranas Básicas:..... CUF < 3 ml/h-mmHg
 Membranas Intermedias:..... 3 ml/h-mmHg < CUF < 12 ml/h-mmHg
 Membranas de alta UF:..... CUF > 12 ml/h-mmHg

Rango UF/ Países	España	Eur. Occidental	Edta
Membranas Básicas	3.123 (48,9%)	18.834 (35,5%)	26.942 (41,5%)
Membranas Interm.	2.101 (33,0%)	20.555 (38,5%)	24.213 (26,0%)
Membrana Alta UF	1.151 (18,1%)	13.777 (25,9%)	14.032 (32,6%)
Total	6.375 (100%)	53.166 (100%)	65.187 (100%)

Al igual que en Europa y en la EDTA, también en España el cuprofán es la membrana más utilizada (48%), con un menor uso (18,1%) de membranas de alta UF.

Correcciones sobre los datos correspondiente a España

La escasa (2%) utilización de membranas de alta UF, de precio significativamente superior, en los centros concertados en España en los cuales reciben tratamiento el 56% de los enfermos en hemodiálisis, hace suponer que la extrapolación a la generalidad de los datos del registro relativos a España no dará una imagen fiel de la utilización real, ya que la información del registro dependerá de la proporción de centros públicos y concertados que hayan respondido. Para conocer la procedencia de los datos se ha contado con información del registro sobre el carácter público o concertado de todos los centros, sus índices de respuesta y el número de enfermos tratados en cada uno de los centros que responden.

El conocimiento de esta información tan detallada nos permite realizar una estimación sobre la utilización real de las membranas en España, que se muestra en la siguiente [tabla](#) y se expone con detalle en el capítulo VI del documento.

Modo de asistencia/ Tipo de membranas	Memb. de alta ultrafiltración	Membranas de Media/Baja UF	Total (% Pub/Cconct)
Sector Público	2.991 (52,5%)	2.707 (47,5%)	5.698 (44%)
Sector Concertado	145 (2%)	7.100 (98%)	7.245 (56%)
Total	3.136 (24,2%)	9.807 (75,8%)	12.952 (100%)

CONSIDERACIONES ECONOMICAS

Impacto socioeconómico del tratamiento de la IRCT a nivel mundial

Las necesidades de financiación del tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica (IRCT) en los países occidentales constituyen hoy en día uno de los desafíos más importantes a que se enfrentan los sistemas de salud. Se ha estimado que el coste mundial en 1992 del tratamiento de los más de 600.000 enfermos en diálisis (D) y más de 120.000 trasplantados es de 14.000 millones de dólares (30.000 dólares/enfermo/año). En el año 2000, para el tratamiento de más de un millón de pacientes, se prevé un gasto de 25.000 millones de dólares.

En los EEUU, los costes de los programas de tratamiento, financiado en un 80% por el Medicare, han pasado de 229 millones en el año 74 a 8.500 millones de dólares en 1991, con un incremento de un 15% anual, a pesar de que el coste por sesión ha disminuido en más de un 50% en valor constante del dólar. La introducción de la eritropoyetina y otros medicamentos, los costes de hospitalización y, sobre todo, el constante incremento en el número de enfermos tratados, son las causas de dicho incremento. Al igual que en EEUU, en Europa, aunque con una prevalencia menor, también se produce un incremento exponencial de los costes, con una lógica reacción de las administraciones sanitarias encaminada a introducir medidas que permitan una contención de dicho gasto.

Impacto socioeconómico del tratamiento de la IRCT en España

Existen dificultades para conocer los costes reales del tratamiento de la IRCT en España. Se ha estimado que en 1992 el coste global era de alrededor de 60.000 millones de pesetas, lo que representa

aproximadamente el 0,11% del PIB y el 3,5% del total del gasto sanitario público. Esta cifra, que supone 3,2 veces el gasto que para este concepto se gastaba en 1983 en pesetas corrientes, representa, sin embargo, la misma proporción del gasto sanitario total que en dicho ejercicio. Con esta estimación económica, el coste por paciente y año ha aumentado en una cuantía inferior al coste global. Es de suponer que si se incluyeran los gastos no incluidos y se conocieran los costes reales, el coste total sería superior al estimado.

La mayoría de los trabajos realizados en España para conocer los costes de las distintas modalidades de tratamiento están basados en estimaciones y datos parciales y presentan grandes diferencias entre sí, dependiendo de los costes incluidos y la metodología empleada.

COSTES REALES DEL TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS EN UN ÁREA SANITARIA

Con el fin de contar con datos de costes actuales basados en facturación real en una unidad hospitalaria y en una concertada, que incluyan además la hospitalización y transporte, se han calculado los costes reales en las unidades hospitalaria y concertada de un área sanitaria media de 500.000 habitantes.

En el área estudiada, y en el año 1995, se realizaron un total de 25.337 sesiones, de las cuales 15.349 se practicaron en la U. hospitalaria en 99,5 enfermos/año, con monitores de control volumétrico, baño de bicarbonato en el 100% de los casos y una proporción del 50% de membranas cuprofán/alta UF. En la U. concertada se realizaron 9.988 sesiones en 64 enfermos/año con baño de bicarbonato y cuprofán en el 100% de los casos.

Los componentes del coste considerado fueron:

- Los propios de la sesión de hemodiálisis.
- Los de hospitalización generados por todos los pacientes en programa.
- Los de transporte.

Los costes en la U. hospitalaria y los de hospitalización se calcularon por contabilidad analítica.

Los costes propios de la sesión de diálisis de la U. concertada se han calculado imputando a ese concepto la facturación anual del concierto, más los gastos generados por la medicación especial (EPO y otros) suministrada por el hospital a dicha unidad.

Para el coste del transporte se han utilizado los datos suministrados por la correspondiente dirección provincial del INSALUD.

Costes propios de la sesión de diálisis

En la siguiente [tabla](#) se presentan los componentes del coste de una sesión de hemodiálisis en la unidad hospitalaria en su coste medio, así como con dos diferentes tipos de membranas. Finalmente, se presenta el valor anual de este componente del tratamiento.

Cuprofán	Concepto	Membrana HF
		Pts.
8.828 pts.	Personal	8.828
4.148 pts.	Farmacia	4.148
1.144 pts.	Otros C. propios	1.144
2.009	Exploraciones	2.009
737	C. estructurales	737
3.587	Suministros comunes	3.587
20.453	Subtotal	20.453
2.233	Dializador	7.505
22.686	Total	27.958
3.539.016	Coste enfermo/año	4.361.448 pts.

Para la U. concertada, el coste por sesión diario, obtenido al añadir a la facturación del concierto el coste de la medicación especial suministrada (EPO y otros), resulta ser:

— Coste por sesión	20.274
— Coste por enfermo/año	3.162.279

Costes globales por enfermo y año

El coste medio enfermo/año en la U. hospitalaria, incluyendo hospitalización y transporte ha sido de 4.654.796 pts., siendo de 4.225.016 pts. con membrana de cuprofán y de 5.047.448 pts. con membrana de alta UF. El coste enfermo/año ha sido de 3.848.279 pts. en la U. concertada. En la siguiente [tabla](#) se muestra la contribución de los distintos componentes al coste total/enfermo/año en los dos tipos de unidades y con diferentes tipos de membranas:

Costes enfermo/año	Concepto coste				
	Unidad	Diálisis	Hospitalización	Transporte	Total
Unidad hospitalaria					
• Coste medio	3.968.796	260.000	426.000		4.654.796
• Coste M. cuprofán ...	3.539.016	260.000	426.000		4.225.016
• Coste M. alta UF	4.361.448	260.000	426.000		5.047.448
Unidad Concertada					
• Coste medio	3.162.279	260.000	426.000		3.848.279

La diferencia del coste entre la U. concertada y la U. hospitalaria, utilizando el mismo tipo de membrana, se localiza fundamentalmente en el mayor uso de EPO y productos farmacéuticos en la U. hospitalaria por la probable mayor gravedad de los pacientes atendidos en este ámbito.

COSTE DE LAS MEMBRANAS

Utilizando fuentes de información diferentes e independientes del estudio de costes reales anterior, se han realizado las siguientes estimaciones de precios-tipo de dializadores según la clase de membrana con la que está fabricado:

Atendiendo a ello, los dializadores se han clasificado en tres grupos:

- Membranas de bajo coste:*
Precio : 1.400-2.000 pts.
Cuprofán y análogos.
- Membranas de coste intermedio:*
Precio : 2.000-3.000 pts.
Hemofán.
Acetato de celulosa.
Diacetato de celulosa.
PMMA de baja ultrafiltración.
Polisulfona de baja ultrafiltración.
- Membranas de alto coste:*
Precio : 6.500-8.000 pts.
Triacetato de celulosa.
Poliacrilonitrilo.
AN69.
Polisulfona de alta ultrafiltración.
PMMA de alta ultrafiltración.
Poliamida.
EVAL (intermedia entre los grupos 2 y 3).

Para los cálculos de impacto económico se han promediado los rangos anteriores de tal manera que resultan unos precios medios de 1.900 pts. para las membranas de bajo coste, 2.400 para las intermedias y 7.000 para las de alto coste.

La repercusión media del dializador en el coste total de la diálisis es de un 15,8%, con un rango entre el 7,3% para el cuprofán y el 21,2% para las membranas de alta UF. Ello quiere decir, en términos absolutos y para un país como España, que la diferencia entre utilizar de modo generalizado membranas convencionales frente a las de alta ultrafiltración supondría la importante cifra anual de 11.400 millones de pesetas.

REPERCUSIONES ECONOMICAS DE DIFERENTES SUPUESTOS DE UTILIZACION

Con los datos expuestos para la HD y con los obtenidos de otros estudios para la DPCA y el trasplante, el coste total estimado del tratamiento de la IRCT en España en el año 95 es de *84.760 millones de pesetas*, que suponen el 2,7% del gasto total de la asistencia sanitaria pública.

Utilizando los datos de registro de la EDTA y teniendo en cuenta la distribución de uso de las diferentes membranas en los sectores público y concertado, se estima el posible impacto de dos opciones considerando escenarios distintos en cada una de ellas:

a) *Alcanzar una distribución porcentual de uso de las diferentes membranas similar a la de los países de Europa Occidental que notifican al registro de la EDTA los dializadores que utilizan.*

Habría en un incremento de 461 millones de pesetas para el año 96, que representa un 0,75% del gasto total. Los tres escenarios posibles serían:

- 1) Incrementar la proporción de membranas intermedias hasta un 49% y de alto coste hasta un 5,5% en el sector concertado, manteniendo el sector público en los actuales rangos de uso, 25% y 52%, respectivamente.
- 2) Igualar la distribución en ambos sectores: 35% de membranas intermedias y 26% de alto coste.
- 3) Aumentar las proporciones de empleo en el sector concertado, de membranas intermedias y de alto coste hasta 44 y 15%; y disminuirla en el público hasta 31 y 30%, respectivamente.

b) *Incrementar el uso de membranas de alta UF por encima de los países de Europa Occidental que notifican al registro de la EDTA los dializadores que utilizan*

Existen dos posibles escenarios:

- 1) Incrementar la proporción de membranas de alta UF en el sector concertado hasta la media europea (26%), permaneciendo constante en el sector público (52%). El incremento del coste sería de *1.600 millones de pesetas* para el año 96, que supone un incremento de un 2,5% de los costes de diálisis. En el año 97 y 98, el incremento sería de *1.680 y 1.767 millones* (valor constante de la peseta año 96).

- 2) Incrementar el uso de las membranas de alta UF por encima de la media europea del año 93, con una distribución diferenciada entre los sectores público (45%) y concertado (20%). El incremento económico para el año 96 sería de 858 millones de pesetas que representa un incremento de un 1,3%. En los años 97 y 98 el incremento económico sería de *900 y 946 millones de pesetas*.

En la [tabla](#) siguiente se muestran de forma resumida los diferentes supuestos y la repercusión económica de cada uno de ellos.

Distribución de uso	TIPO DE MEMBRANA						Coste anual ¹
	Básica	Media	Alta	Básica	Media	Alta	
	Sector público			Sector concertado			
	%	%	%	%	%	%	
Actual	23	25	52	63	35	2	=
a.1	23	25	52	45,3	49,2	5,5	406
a.2	35,5	38,5	26	35,5	38,5	26	406
a.3	28,8	31,2	40	41	44	15	406
b.1	22	26	52	34	40	26	1.600
b.2	26,5	28,55	45	38,4	41,6	20	900

¹ Las cifras expresan el incremento del coste en millones de pesetas. Explicación en el texto que antecede.

Optimizar los rendimientos de las unidades de diálisis, utilización de economías de escala en las unidades, conseguir una reducción de los precios de algunos materiales y medicamentos y reutilizar los dializadores y racionalizar el uso de los medios de transporte son las medidas comentadas en la literatura y utilizadas ya en muchos países para intentar contener y racionalizar el coste de los tratamientos de la insuficiencia renal crónica. Si bien algunas de estas medidas tienen implicaciones legales en España, por lo que deberán ser abordadas de forma específica.

CONCLUSIONES

I. La efectividad del tratamiento con hemodiálisis (HD) de la insuficiencia renal crónica (IRCT) se mide en términos de supervivencia, morbilidad y calidad de vida obtenida.

El nivel de éxito alcanzado en cada uno de esos parámetros es la consecuencia de la interacción de un número importante de factores que operan durante todo el tiempo que el paciente es tratado. Con carácter general, estos factores son:

Condición específica del paciente (edad, comorbilidad).

Procedimiento de diálisis utilizado (horas, dializador, monitor, técnicas).

Intensidad y calidad de los cuidados médicos.

Intensidad y calidad de los cuidados de enfermería.

Situación y apoyo sociofamiliar.

II. La contribución relativa que al logro de un resultado dado puede representar el tipo de dializador utilizado no es fácilmente identificable y medible, al ser esta variable sólo una parte de uno de los componentes (procedimiento de diálisis) que influyen en el resultado.

De hecho, resulta difícil diseñar, y aún más difícil ejecutar, un experimento o ensayo en el que, a efectos comparativos, se controlen el resto de los factores mencionados con el fin de medir la influencia específica del elemento dializador (membrana). Esta dificultad no justifica la ausencia de ensayos clínicos cuya realización es conveniente.

III. Como posible consecuencia de lo establecido en los dos apartados anteriores no existe hoy evidencia científica sólida publicada que avale o respalde la mayor o menor contribución de uno u otro tipo de dializador al logro del mejor nivel posible de efectividad global del tratamiento con HD en la IRCT, medida ésta en términos de mortalidad, morbilidad y calidad de vida.

IV. Sin embargo, existen estudios observacionales y experimentales parciales que parecen indicar que dializadores fabricados con *membranas especiales* resultan más eficientes, son mejor tolerados durante la realización del procedimiento e inducen menos alteraciones biológicas (activación del complemento, b₂-microglobulina, coagulación, lípidos), aunque el alcance clínico de dichas alteraciones esté aún poco determinado.

A su vez, la menor experiencia con estas membranas impide responder a otros interrogantes derivados de fenómenos como el de la retrofiltración, específicos de sus características funcionales.

Las características de eficiencia y biocompatibilidad no discurren en estricto paralelo, comportándose cada membrana de un modo diferente para cada una de estas características, por lo que existe toda una gama de posibilidades de combinación del binomio eficiencia-biocompatibilidad en el panorama de los dializadores hoy comercializados (alta eficiencia/baja eficiencia; alta biocompatibilidad/baja

biocompatibilidad), a la que podrían añadirse otras características de fabricación del producto, como pueden ser las relativas a los procedimientos de esterilización.

V. Al igual que en otras áreas de la práctica médica, la incertidumbre científica determina una ausencia de consenso profesional en cuanto a criterios de uso de unos u otros dializadores, lo que explica la amplia variabilidad de patrones de uso en los ámbitos nacional e internacional.

La variabilidad encontrada se ve, sin duda, influida por consideraciones de orden económico, lo que se demuestra en nuestro país por la escasa utilización de dializadores de membranas especiales (dializadores caros) en el sector concertado, más sometido a limitaciones económicas que el público.

VI. A la luz de las informaciones y argumentos expuestos en este informe, la hemodiálisis practicada con membranas básicas o convencionales puede seguirse considerando hoy día como apropiada. No obstante, existen algunos grupos específicos de pacientes en los que, a la vista de los datos disponibles, se puede suponer beneficio adicional si se tratan con dializadores de membranas especiales.

Tales pacientes pueden ser agrupados en las siguientes categorías:

- A) *Pacientes que a su entrada en programas de hemodiálisis presentan alguna de las siguientes comorbilidades:*
 - Bronconeumopatía crónica obstructiva severa.
 - Miocardiopatía dilatada severa.
 - Desnutrición progresiva.
 - Infecciones repetidas.
 - Polineuropatía.
 - Amiloidosis.
- B) *Pacientes que desarrollen alguna de las condiciones clínicas mencionadas en A), después de iniciado el tratamiento de HD con membrana convencional, una vez corregidos o tratados otros factores causales no relacionados con el tipo de dializador.*
- C) *Pacientes en HD no incluidos en lista de espera para trasplante por contraindicación definitiva, en los que se espera una permanencia en diálisis a largo plazo.*
- D) *Pacientes con fracaso renal agudo.*

VII. Existe una considerable diferencia de precios entre los dializadores convencionales de celulosas regeneradas y algunos de los dializadores de mem-

INFORME DE SINTESIS

brana sintética, particularmente los de PAN, polisulfona, polimetilmetacrilato y poliamida.

Dicha diferencia, que supone en algún caso triplicar o cuadruplicar el precio de ese componente del coste de las diálisis, puede tener un impacto económico considerable en el coste global de los programas de diálisis, en función de la proporción de casos sometidos a este tipo de tratamiento.

Esta diferencia de precios, explicable hace años por razones de economía de escala (pequeño número de pacientes tratados con membranas especiales), se ha mantenido o aumentado pese a haber crecido considerablemente la demanda y existir hoy

un número importante de pacientes con este tipo de tratamiento.

Si, por otra parte, se tiene en cuenta el impacto económico que produciría una introducción generalizada de este tipo de membranas, resulta imperativo recomendar que, junto a una utilización selectiva de las mismas, con arreglo a los criterios mencionados, se promueva una política de abaratamiento de unos precios que hoy no parecen justificados.

Asimismo, políticas de abaratamiento de los componentes del coste deben considerar algunas alternativas ya utilizadas en otros países, tales como la reutilización de dializadores.