

# *Medicina basada en la evidencia y membranas de hemodiálisis*

**P. Aljama**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

## **LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA EN LA PRACTICA CLINICA**

Como comentan los editores de este suplemento monográfico de Nefrología, la medicina basada en la evidencia debe constituir toda una filosofía y cultura aplicables desde la óptica docente de las facultades de medicina. Ni que decir tiene que la medicina basada en la evidencia es uno de los pilares básicos de la formación continuada, por lo que debe ser ya implementada en las enseñanzas del ciclo clínico de los estudiantes de medicina. Y es que entendemos por medicina basada en la evidencia el uso consciente explícito y juicioso de la mejor evidencia disponible para tomar las decisiones clínicas en los enfermos<sup>1</sup>. La mejor evidencia disponible se hace accesible a partir de la exploración sistematizada de la literatura médica y su posterior análisis y explotación. Por tanto, para obtener el conocimiento validado necesario es preciso saber buscarlo y saber enjuiciar y ponderar la información disponible al respecto. En el momento presente al amplio desarrollo de las bases de datos de bibliografía médica, así como la disponibilidad de infraestructura electrónica de informática de gran potencia a cualquier nivel, han facilitado de forma muy realista la posibilidad de basar nuestras decisiones en la mejor evidencia disponible. En efecto, hoy día podemos hacer una exhaustiva revisión de la literatura médica de un problema clínico determinado en un tiempo reducido. Todo ello con bastante precisión en lo referente a la especificidad del tema o tópico, e incluyendo prácticamente la totalidad de la información relevante producida sobre el mismo<sup>2</sup>.

Sin embargo, en no pocas ocasiones una evidencia consistente no está disponible para todos

los casos en los que pretendemos soportar una determinada toma de decisión o establecer unas pautas concretas para un acto médico determinado. Tan es así que tras un primer tiempo en que la medicina basada en la evidencia parecía la única forma ortodoxa de establecer nuestros criterios y directrices, se está pasando a introducir otro concepto denominado medicina basada en la opinión en la que, en ausencia de evidencia incontrovertible, la opinión sustentada en resultados clínicos o en datos experimentales bien contrastados o más aún, la opinión de paneles de expertos científicamente solventes y altamente cualificados puede ser utilizada como directriz de las decisiones. Sin duda, esto último ha contribuido a la reciente proliferación de las denominadas «guías clínicas», las cuales, en muchos casos, intentan orientar ordenadamente determinadas actuaciones médicas, que no pueden satisfactoriamente ser establecidas sobre la base de una evidencia contrastada. El contrapunto de ambas opciones medicina basada en la evidencia y medicina basada en la opinión sería la medicina basada en la arbitrariedad, a todas luces inaceptable desde el punto de vista científico y conceptual de la práctica clínica.

Pero además, existe otro problema sobreañadido que viene a matizar el concepto de medicina basada en la evidencia y es la propia definición de evidencia. Tendríamos que delimitar muy precisamente lo que se entiende por evidencia y cuales son los requisitos mínimos que se necesitan para calificar a una evidencia como tal. De esta forma, no utiliza el mismo criterio de evidencia el investigador de laboratorio para adscribir un mecanismo patogénico en cuestión a una entidad clínica concreta, que el clínico práctico para decidir la mejor estrategia de tratamiento para un enfermo determinado. Verdaderamente, no sirve, en este caso, el argumento de que esta o aquella evidencia es más o menos consistente o equívoca. Tendremos que establecer simplemente si es o no es evidencia utilizable como tal. Posteriormente, si la consideramos evidencia pasaremos a evaluar la

---

Correspondencia: Dr. Pedro Aljama  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Avda. Menéndez Pidal, 1  
14004 Córdoba

calidad o categoría de la misma y tomar como soporte de la decisión la mejor evidencia disponible<sup>3</sup>.

En otro orden, también es preceptivo asegurar que la disponibilidad de información es adecuada y, sobre todo, suficiente. Esto es, que estamos analizando la totalidad de los intentos relevantes para contribuir al conocimiento del problema específico que nos ocupa. En este aspecto, existe una amplia serie de bases de datos con sus pautas estructuradas de búsqueda, que necesitan del soporte electrónico adecuado para su explotación. En todo caso, siempre será necesario la estratificación por categorías de las evidencias extraídas de la información transmitida en los artículos revisados. De esta manera, tendremos las bases suficientes para desarrollar una medicina basada en pruebas y, por tanto, poder llevar a cabo una práctica clínica bien fundamentada desde el más estricto método científico<sup>4</sup>.

#### **LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA A LA PRESCRIPCIÓN DE LAS MEMBRANAS DE HEMODIALISIS**

Dotando de un inmenso valor científico a las evidencias bien contrastadas, para el caso de las membranas de diálisis debemos ser muy cautos en argumentar si el tipo de membrana tiene o no influencia directa en los resultados clínicos a largo plazo de los enfermos en hemodiálisis con insuficiencia renal crónica terminal. Entre otras razones, porque quizá el estudio que aporte la evidencia inequívoca que estamos esperando se esté realizando en el momento presente y los resultados aún no se han publicado, o bien que dicho estudio esté por diseñarse en el futuro. Y es que, como todos los nefrólogos sabemos, no tenemos la evidencia contrastada que la biocompatibilidad o el grado de permeabilidad de las membranas determinen la morbilidad y mortalidad de los enfermos a largo plazo, a pesar de disponer de muchos estudios de diverso diseño intentando contribuir en el conocimiento de este tópico de la nefrología. Ello no es óbice para que exista, mientras tanto, toda una corriente de opinión bien sustentada por verdaderos expertos en el tema que incline la balanza hacia un sitio determinado. Lo que si es mandatorio es que estas opiniones se apoyen en observaciones y hallazgos biológicos obtenidos con rigor y siempre en varias ocasiones o por varios grupos diferentes, que obvien, en lo posible, las reglas del azar o el carácter de eventos puramente anecdóticos.

Diferente es la circunstancia del tratamiento de la insuficiencia renal aguda en la que, a nuestro juicio, parece que existen evidencias razonablemente argumen-

tadas, desde el punto de vista clínico y experimental, como para sugerir que el grado de biocompatibilidad de la membrana puede influir en la evolución de estos enfermos. Lógicamente la diferencia estriba en que es mucho más sencillo llevar a cabo un estudio de un proceso autolimitado y con posibilidad de controlar eficazmente determinadas variables clínicas relevantes<sup>5</sup>.

En lo que concierne al tópico de la influencia de la membrana en la morbimortalidad de los enfermos con insuficiencia renal crónica, el análisis crítico de las publicaciones disponibles obliga, de entrada, a excluir aquellas que no tengan presente el control riguroso de la dosificación de diálisis suministrada. En este caso no sólo es necesario considerar la dosis de diálisis prescrita sino el control de la dosis realmente recibida por los enfermos<sup>6</sup>. En efecto, parece indiscutible que, ciertamente, la dosis de diálisis sí determina la mortalidad de estos pacientes. Con estas premisas, prácticamente, la revisión de la literatura queda restringida a los artículos producidos durante los últimos 4 años aproximadamente. Con ellos, vamos a proponer una estratificación en dos categorías diferentes. En primer lugar, aquellos estudios prospectivos, randomizados y controlados, que eventualmente podrían aportar una evidencia consistente. En segundo lugar, vamos a considerar los estudios no controlados que presentan datos epidemiológicos con cierto valor cuestionable pero útil, si no para la generalidad, al menos para determinados subgrupos de enfermos. En el primer caso estaremos buscando la evidencia y en el segundo trataremos de fundamentar una opinión.

#### **ESTUDIOS RECIENTES PROSPECTIVOS Y RANDOMIZADOS. EN LA BÚSQUEDA DE ALGUNA EVIDENCIA**

La necesidad surge a partir de algunos estudios no controlados, retrospectivos y no randomizados sugiriendo que la morbilidad y mortalidad era inferior en pacientes tratados con membranas de alta biocompatibilidad en relación a pacientes tratados con membranas convencionales de cuprofán. Más recientemente sólo se consideran informativos y dignos de consideración los estudios prospectivos y randomizados, sobre la base que los anteriores eran, a todas luces, insuficientes para mantener un cuerpo de evidencia. Así, en los últimos tres años han aparecido algunos trabajos cuya valoración crítica sí parece oportuna para configurar una evidencia científicamente elaborada. En este sentido, Parker y cols.<sup>7</sup> observaron un mejor estado nutricional en enfermos tratados con membranas biocompatibles (polimetilmetacrilato) en relación a enfermos que usaron membranas de cu-

profán tras 18 meses de estudio. Sin embargo, las grandes diferencias en los parámetros convencionales de «diálisis adecuada», que se objetivaron, restan validez a este trabajo. También Hakim<sup>8</sup> observó durante 18 meses el posible efecto de esta misma membrana sin encontrar resultados concluyentes. En ambos casos se usaron membranas de bajo flujo y baja permeabilidad con capacidad depurativa comparable a las actuales membranas de cuprofán y cuyas propiedades en términos de biocompatibilidad distan mucho de las que convencionalmente denominamos biocompatibles.

Existe un buen estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado liderado por Francesco Locatelli<sup>9</sup> incluyendo un total de 380 enfermos en el que se comparan durante 2 años los efectos de diversas membranas con diferentes grados de permeabilidad y biocompatibilidad. También analiza el efecto del transporte convectivo, como estrategia para obtener una intensa depuración de moléculas de mediano y gran peso molecular. Una vez más los resultados, en cuanto a morbilidad y mortalidad, fueron realmente poco conclusivos. Ni siquiera se apreciaron diferencias significativas en la sintomatología intradiálisis. Los autores reconocen las dificultades de la valoración estadística de un escaso número de enfermos y de un tiempo de observación quizá muy corto para los propósitos de un estudio de estas características.

En un intento de resolver estos problemas se está llevando a cabo el estudio HEMO<sup>10</sup> también con las características de ser multicéntrico, prospectivo y randomizado, que enlazará 900 enfermos y tendrá presente tanto el grado de permeabilidad como la biocompatibilidad de la membrana. Recientemente, hemos conocido las serias dificultades para uniformar los criterios de los investigadores y centros participantes. También existe otro proyecto en desarrollo liderado por Locatelli en el que se va a prestar especial atención a la permeabilidad de la membrana. Las dificultades de su diseño quedan reflejadas por el hecho que el Comité encargado de la redacción de este protocolo inició su andadura hace casi dos años y muy recientemente ha presentado la versión definitiva. Es el llamado Estudio MPO en el que varios hospitales de nuestro país han mostrado su interés en participar.

### **ESTUDIOS RECIENTES «EPIDEMIOLOGICOS»: EN LA BUSQUEDA DE UNA OPINION**

Usando de manera histórica los datos del United States Renal Data System, Hakim y cols.<sup>11</sup> sugirieron que el riesgo relativo de muerte en enfermos tratados con membranas sintéticas y celulosa modificada se reduce un 20% con respecto a enfermos tratados con membranas de cuprofán, cuando se ajustan los

resultados por la dosis de diálisis y los factores de comorbilidad. De nuevo surge la duda respecto al papel específico diferencial de la biocompatibilidad y de la capacidad depuradora de la membrana. También es preciso tener en cuenta la alta mortalidad de estos enfermos en Estados Unidos respecto a la observada en nuestro medio. En cualquier caso, los mismos autores del trabajo concluyen que se necesitan otro tipo de estudios antes de establecer una relación causa efecto entre tipo de membrana y riesgo relativo de muerte en estos pacientes.

Con criterios parecidos, el grupo de Locatelli<sup>12</sup> analizó los datos del Registro Lombardo de Diálisis incluyendo cerca de 6.500 enfermos, sin encontrar resultados concluyentes en cuanto a diferencias significativas en el riesgo relativo de muerte atribuibles a la naturaleza de la membrana o a la capacidad depuradora del procedimiento de diálisis. En este caso, el transporte convectivo con membranas de alto flujo y alta biocompatibilidad mostró diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la morbilidad (riesgo de desarrollo de amiloidosis); pero no se observaron diferencias en el riesgo relativo de muerte.

El estudio Cooperativo Español de Diálisis Adecuada que coordinó Alejandro Martín-Malo<sup>13</sup>, evaluó una amplísima serie de datos históricos y también algunos aspectos prospectivos de interés. No se encontraron diferencias significativas relativas a la influencia de la membrana o técnica de diálisis en la mortalidad; pero sí fueron objetivadas algunas diferencias en la morbilidad.

### **VALORACION CRITICA DE LOS ESTUDIOS COMPARATIVOS**

Un análisis de conjunto podría concluir que sólo los estudios llevados a cabo con carácter eminentemente epidemiológico arrojan diferencias inequívocas en lo referente a la morbilidad de los enfermos y en algunos casos vislumbran diferencias en la mortalidad. En todo caso tendrían que distinguir claramente el efecto particular de la capacidad depurativa de la membrana del efecto propio del grado de biocompatibilidad. Ambos posibles efectos se solapan en muchos de los estudios referidos y esto es, precisamente, lo que trata de evitar el estudio HEMO<sup>10</sup>.

En cualquier caso, es importante tener presente que, aunque empleando métodos estadísticos sofisticados, si no se encuentran suficientes diferencias estadísticamente significativas entre dos tipos de membranas, ello no es sinónimo de aceptar la hipótesis nula sino lo que realmente ocurre es que no ha sido

posible rechazarla. En otras palabras, si los datos de un estudio no muestran diferencias clínicas significativas entre dos tipos de membranas diferentes, esto no implica que ambas membranas sean equivalentes en cuanto a sus efectos potenciales. Por el contrario, ello podría indicar que la metodología empleada en el estudio o la categoría de la información obtenida no proporciona suficiente evidencia para concluir que una membrana es ciertamente mejor que la otra para inducir morbilidad o mortalidad. Una buena prueba de ello la tenemos con el tópico de la influencia de membrana en la evolución del fracaso renal agudo<sup>14,15</sup>, cuando hacemos un análisis crítico de los múltiples trabajos aparecidos en los últimos años. En efecto, tras recapitular sobre los 8 últimos trabajos, en 3 de ellos claramente no se apreciaban diferencias en la evolución de los enfermos; pero lo que realmente mostraban era la incapacidad del diseño y protocolo de estudio para documentar diferencias en las variables clínicas de interés en esta situación clínica compleja. Es decir, no se habían elegido los parámetros precisos ni la forma más adecuada para evaluar estrictamente las variables clínicas que se sometían a estudio y valoración comparativa. Por tanto, estos 3 trabajos simplemente reflejaron una clara falta de consistencia para concluir con la evidencia que ambas membranas producían resultados clínicos comparables.

La medicina basada en la evidencia no debe restringirse a los ensayos clínicos aleatorizados y a los meta-análisis. Verdaderamente, consiste en localizar las mejores evidencias externas posibles a partir de estudios primarios. Si estos no han sido todavía satisfactoriamente realizados, no son suficientes o bien no aportan evidencias consistentes, podríamos recurrir a las ciencias básicas. Se trata de buscar la mejor evidencia posible ante un problema clínico determinado que requiere un tratamiento especial. Probablemente, esto no sea un razonamiento asumible para la generalidad de los enfermos pero si, al menos, pertinente para un caso particular que plantea un problema clínico concreto. En este aspecto, la literatura médica reciente contiene algunos artículos de muy alto nivel de evidencia en el tema de la biocompatibilidad, los cuales suministran información lo suficientemente valiosa como para crear un estado de opinión científicamente contrastado. La biología celular y la biología molecular, muy recientemente, han mostrado evidencia de determinados eventos biológicos de interacción entre la sangre y las membranas de diálisis, los cuales distinguen inequívocamente efectos dependientes del tipo de membranas de diálisis<sup>16</sup>. Muchos de estos eventos constituyen auténticos mecanismos de enfermedad uniformemente aceptados en el momento pre-

sente. De ahí que el «arte» radique en diseñar estudios clínicos a largo plazo que traten de documentar la traducción clínica de dichos eventos biológicos. En efecto, aún no ha sido posible demostrar inequívocamente que las reacciones biológicas de la biocompatibilidad tengan un impacto relevante en el estado clínico de los enfermos. Tampoco se ha constatado que exista una estrecha relación causal entre estos efectos biológicos y «enfermedad clínica» manifiesta. Lo mismo podríamos decir para el caso de la influencia de la capacidad depuradora de la membrana, lo cual viene simplemente a representar diferencias en el grado o en el estado del «síndrome urémico» de los enfermos.

#### **CONCRETANDO UNA OPINION SATISFACTORIAMENTE FUNDAMENTADA**

En este sentido, vamos a transcribir las recomendaciones del grupo de expertos encargados del Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Sociedad Española de Nefrología<sup>17</sup>, publicado hace poco más de un año y en el que se documentan las indicaciones de membranas biocompatibles y de alta permeabilidad para enfermos de las siguientes categorías:

- a) Pacientes que a su entrada en programas de hemodiálisis presentan alguna de las siguientes comorbilidades: broncopatía crónica obstructiva, miocardiopatía dilatada, desnutrición progresiva, infecciones repetidas, polineuropatía y amiloidosis.
- b) Pacientes que desarrollan algunas de las condiciones clínicas mencionadas en a), después de iniciado el tratamiento de hemodiálisis con membrana convencional, una vez corregidos o tratados otros factores causales no relacionados con el tipo de dializador.
- c) Paciente en hemodiálisis 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.

En su conjunto este documento supone un magnífico elemento de consulta y una base importante de opinión para el uso clínico y prescripción de las diferentes membranas de diálisis, entre cuyos valores merece destacarse su exquisita objetividad y rigor. De ahí que las mencionadas indicaciones constituyan una argumentación suficiente consistente para sustentar, de manera adecuada, el uso de ciertas membranas de hemodiálisis. En honor a la verdad es el primer intento sistematizado en este sentido y como tal requiere ser revisado y actualizado periódicamente para conservar su vigencia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ* 312: 71-72, 1996.
2. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL: Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 346: 407-410, 1995.
3. Dickersin K, Sherer R, Lefebvre C: Identifying relevant studies for systemic reviews. *BMJ* 309: 1286-1291, 1994.
4. Johnston ME, Langton KB, Haynes RB: Effects of computer based clinical decision support systems on clinician performance and patients outcome. A critical appraisal of research. *Ann Intern Med* 120: 135-142, 1994.
5. Turney JH: Acute renal failure. Some progress. *N Engl J Med* 331: 1372-1374, 1994.
6. Charra B, Calémard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1291, 1992.
7. Parker TF, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim EM: Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 49: 551-556, 1996.
8. Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker TF: The effect of membrane biocompatibility on plasma beta-2-microglobulin levels in chronic haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 472-478, 1996.
9. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G and the Italian Cooperative Dialysis Study Group: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 50: 1293-1302, 1996.
10. Eknoyan G, Levey AS, Beck GJ, Daugirdas JT, Kusek JW, Levin NW, Schulman G: The Haemodialysis (HEMO) study: rationale for selection of interventions. *Semin Dial* 9: 23-24, 1996.
11. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L: Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 50: 566-570, 1996.
12. Locatelli F: Influence of membranes on morbidity. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Suppl. 2): 116-120, 1996.
13. Martín-Malo A, Castillo D: Adequacy of dialysis: Is it really determined by the type of membrane and buffer? *Nephrol Dial Transplant* 8: 999, 1993.
14. Schiffel H, Lang SM, König A, Strasser T, Haider MC, Held E: Biocompatible membranes in acute renal failure. Prospective case-controlled study. *Lancet* 344: 570-572, 1994.
15. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331: 1338-1342, 1994.
16. Carracedo J, Ramírez R, Martín-Malo A, Rodríguez M, Aljama P: Nonbiocompatible hemodialysis membranes induce apoptosis in mononuclear cells: The role of G proteins. *J Am Soc Nephrol* 9: 46-53, 1998.
17. Conde JL, Amate Jm: Evaluación de los diferentes tipos de membranas de hemodiálisis. Informe de síntesis: Conclusiones. *Nefrología* 26 (Suppl. 4): 22-24, 1996.