



Factores que pueden compensar el tiempo de la sesión para obtener adecuación

A. Martín-Malo

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Recientemente se han publicado varios estudios, realizados sobre un amplio número de enfermos, en los que se observa una asociación entre un incremento en la dosis de diálisis y un descenso de la morbi-mortalidad de los pacientes urémicos tratados con hemodiálisis (HD). Otros autores han intentado atribuir este efecto beneficioso al aumento de la duración de la sesión de diálisis. Ambos parámetros, tiempo y dosis, son importantes, pero hay otros factores que pueden jugar un papel fundamental en la supervivencia de los pacientes en HD.

La existencia de una gran controversia con respecto a la influencia de estos factores sobre el concepto de diálisis adecuada, es un viejo problema al que no se ha dado aún la respuesta correcta. Esto es probablemente debido a que aunque parezca sorprendente, después de casi 40 años de tratar a los pacientes con HD, no se dispone de un marcador adecuado de toxicidad urémica. Se ha considerado a las pequeñas y medianas moléculas responsables de la sintomatología urémica. Sin embargo, no hay trabajos concluyentes que hayan sido capaces de demostrar un efecto tóxico directo de ninguna de estas sustancias. En su defecto, el modelo cinético de la urea basado en sus parámetros más utilizados: Kt/V , $nPCR$, TAC_{urea} , URR y SRI, ha permitido establecer unos índices de diálisis adecuada, a partir de los cuales se ha podido objetivar un descenso en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en HD. Paradójicamente, una mala interpretación de estos parámetros, ha condicionado una alta tasa de mortalidad. Entre la inadecuada utilización de estos índices, preferentemente Kt/V y URR, hay que destacar dos causas fundamentales, la metodología utilizada para obtener la muestra de urea post-HD, con la que se realizan los cálculos matemáticos de estos índices; y la de pensar que una vez conseguido una cifra arbitraria de Kt/V o URR se podía acor-

tar la sesión de diálisis. La disminución del tiempo de diálisis, de acuerdo a un índice arbitrario, sin tener en cuenta otros datos clínicos o bioquímicos fundamentales, como son la adecuada corrección de la hiperfosforemia y la acidosis, el alcanza un objetivo de peso seco que impida la sobrecarga de volumen, el control de la hipertensión arterial y la clínica del paciente, ha sido un gran error y es una de las principales razones de la alta mortalidad en HD publicada por algunos autores.

Además de las causas previamente mencionadas, hay otros factores que pueden condicionar el concepto de diálisis adecuada, como son el tipo de dializador utilizado y la técnica de diálisis. En lo que respecta a la técnica de diálisis, la introducción de las diferentes modalidades de hemodiafiltración (HDF), ha permitido incrementar el aclaramiento de sustancias de pequeño y mediano peso molecular, con un mayor grado de estabilidad cardiovascular. En el «Estudio Multicéntrico Español de Diálisis Adecuada», se pudo objetivar una mejor tolerancia hemodinámica con las técnicas de HDF y una similar tasa de mortalidad y morbilidad a los 27 meses de evolución (86% en HD y 87% en HDF). Es importante reseñar, que la dosis de diálisis expresada como Kt/V fue semejante en los dos grupos (1,08 vs 1,1) a pesar de que el tiempo de diálisis era muy inferior en la HDF (9,5 vs 10,5 horas/semana). Hay que preguntarse qué habría ocurrido si la duración de la sesión de diálisis hubiera sido la misma.

Otro de los factores determinantes de los resultados a largo plazo de los pacientes en HD, es el dializador y en concreto la composición de su membrana. Actualmente, existe un gran debate al respecto, aunque cada vez hay más evidencia en la literatura de que la membrana de diálisis, debido tanto a su grado de biocompatibilidad como de permeabilidad, juega un papel fundamental en la supervivencia de esta población. Este efecto beneficioso, persiste después de haberse corregido con respecto a la dosis de diálisis, las características demográficas y a otros factores de co-morbilidad. Se ha descrito que el tipo de membrana puede modificar entre otros: a) el tiempo de aparición de la amiloidosis de la diálisis; b) la anemia; c) la albúmina; d) la nutrición; e) el perfil lipídi-

Correspondencia: Dr. A. Martín-Malo
Profesor Titular y Jefe de Sección de Nefrología
Hospital Universitario Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba

co; f) los niveles séricos de leptina y de los productos finales de la glicosilización (AGEs); g) la tasa de hospitalización; y h) la supervivencia, preferentemente las debidas a complicaciones cardiovasculares e infecciosas.

En la última década, se han publicado numerosos trabajos sobre la influencia de la dosis de diálisis en alguno de los aspectos previamente mencionados. Sin embargo, este efecto es difícil de analizar, pues el incremento de la dosis de diálisis, en la mayoría de los casos, se ha conseguido entre otras razones, cambiando el dializador por uno de alta permeabilidad y biocompatibilidad. Por ejemplo, en un artículo reciente, se describía una mejoría de la anemia por un aumento de la dosis de diálisis, pero para lograr este objetivo se había modificado también la membrana de una celulósica a una polisulfona de alta permeabilidad.

La amiloidosis de la diálisis, con depósitos de β_2 microglobulina (β_2m), se ha realizado con la edad, la función renal residual, el tiempo de estancia en HD y el tipo de membrana. No existe una clara correlación entre niveles séricos de β_2m y presencia de amiloidosis. Sin embargo, en los pacientes dializados con membranas más biocompatibles, se retrasa la aparición del síndrome del túnel carpiano y el dolor de hombros. Entre las posibles explicaciones de este hallazgo, se ha especulado que las membranas de mayor biocompatibilidad permiten un mayor aclaramiento de β_2m por convención y adsorción, una mayor tasa de eliminación de los AGEs, menor síntesis y liberación de β_2m por la estimulación de las células mononucleares, y menor liberación de proteasas y ROS que favorecen la polimerización de β_2m en fibrilla amiloide.

Es interesante el hecho de que casi todos los estudios han observado una significativa diferencia en la mortalidad debida a enfermedades infecciosas y de causa cardiovascular, cuando comparan los grupos dializados con membranas celulósicas y los tratados con celulósicas modificadas o sintéticas. En el caso de la mortalidad debido a enfermedades infecciosas, se ha especulado que esta diferencia pueda ser atribuida al grado de biocompatibilidad, representado por la inducción crónica e intermitente de la activación del complemento, alteración de la función granulocitaria (neutropenia, quimiotaxis, adhesividad y fagocitosis), liberación de citocinas (IL-1, TNFalfa, etc.) y activación celular. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que las membranas celulósicas (cuprofan y hemofan) inducen un mayor porcentaje de apoptosis tanto *in vitro* como «in vivo» que las membranas de alta permeabilidad y biocompatibilidad (AN69 y polisulfona). También se ha postulado que los pacientes dializados con

membranas de alta permeabilidad, se pueden beneficiar de un mejor aclaramiento de solutos de mayor peso molecular y de una mejoría de los índices nutricionales, ambos hechos pueden también influir en una respuesta más adecuada a las infecciones, mejorando el estado de inmunodeficiencia que presentan estos enfermos.

La menor mortalidad, asociada a complicaciones cardiovasculares, en pacientes dializados con membranas sintéticas y celulósicas modificadas con respecto a las celulósicas, se ha relacionado con varias causas, entre las que destacan las alteraciones lipídicas. En los pacientes en HD, existe un incremento en los niveles séricos de triglicéridos y una concentración disminuida de lipoproteínas de alta densidad, que favorecen la progresión de la aterosclerosis. Trabajos recientes han descrito cambios en los perfiles lipídicos, al cambiar de dializadores de bajo a alto flujo. Por tanto, este fenómeno se ha asociado preferentemente a la permeabilidad más que a la biocompatibilidad de la membrana. Entre las modificaciones más relevantes observadas con el mayor grado de permeabilidad, hay que señalar un descenso de los triglicéridos y de las LDL con un incremento de las HDL. La hipótesis, para explicar estas modificaciones, es la existencia de una sustancia circulante, no dializable con las membranas celulósicas, que inhibe la lipoprotein-lipasa. Sin embargo, en un artículo de reciente aparición se ha observado que un considerable número de pacientes en HD presenta una respuesta de fase aguda activada, como expresión de un proceso inflamatorio reiterado, íntimamente relacionada con factores de alto riesgo aterogénico y muerte cardiovascular, por lo que el potencial efecto beneficioso pueda ser debido a ambos, un incremento de la permeabilidad y un mayor grado de biocompatibilidad del dializador. En el momento presente, aún no se ha definido de forma precisa y contundente, la supremacía de una membrana sobre las otras y persiste la controversia, contra balanceando el potencial beneficio con el alto coste económico derivado del uso indiscriminado de las membranas sintéticas. Una de las mayores dificultades, para evaluar correctamente el papel de la membrana de diálisis sobre todos estos factores, es que la mayoría de los trabajos no son prospectivos, se han analizado los resultados a corto plazo y siempre suele existir un solapamiento terapéutico, en el que los pacientes han sido tratado sucesivamente con diferentes dializadores. En este sentido, puede ser de gran utilidad, un estudio multicéntrico europeo dirigido por el doctor Locatelli (MPOstudy), en el que se van a evaluar la mortalidad y todos los factores mencionados previamente. Se va a evaluar un amplio número de pacientes, que antes de su inclusión

en un programa de HD periódicas, se van randomizar, para ser tratados con una membrana de bajo o de alto flujo. Este estudio va a tener una duración de cinco años, manteniéndose constante la dosis y el resto de las características de diálisis. Es fundamental, que de una forma definitiva, se establezca la influencia de las membranas de alta permeabilidad sobre la evolución de los enfermos urémicos tratados con HD, sobre todo por el alto coste económico que supone la utilización de estos dializadores.

En resumen, el tipo de membrana y la técnica de diálisis, son dos factores potencialmente determinantes en la mortalidad y morbilidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica que precisan tratamiento sustitutivo con circulación extracorpórea. Ambos factores, pueden incrementar el efecto beneficioso inducido por un incremento de la duración y de la dosis de diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC, Held PJ, Wolfe RA, Agodoa LYC, Port FK: Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 33: 1-10, 1999.
2. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L: The effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients in the US. *Kidney Int* 50: 566-570, 1996.
3. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM: A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1227-1237, 1993.
4. Koda Y, Nishi S, Miyazahi S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52: 1096-1101, 1997.
5. Martín-Malo A, Castillo D and the Spanish Cooperative Dialysis Study: Adequacy of dialysis: it is really determined by the type of membrane and buffer? *Nephrol Dial Transplant* 8: 999, 1993.