

EVALUACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE MEMBRANAS DE HEMODIÁLISIS

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Madrid, Junio de 1996

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo**

**c/ Sinesio Delgado nº 6 - Pabellón 3
28029 - MADRID (SPAIN)**

Tfno.: 91 - 3877840

Fax.:91-3877800

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dirección y coordinación:

José L. Conde Olasagasti

José María Amate Blanco

Panel de Expertos

Pedro Alajama

José María Amate Blanco

Fernando Álvarez - Ude

Julio Botella García

José L. Conde Olasagasti

Angel L. Martín de Francisco

Roberto Martín Hernández

Alejandro Martín - Malo

Agradecimiento:

A Virginia García Mantilla
por su colaboración en la
edición de este documento

Para citar este informe:

Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).
Evaluación De Los Diferentes Tipos De Membranas De Hemodiálisis
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, JUNIO DE 1996.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia
y no se vulnere su integridad.

ÍNDICE

- **PRESENTACION**
- **ABREVIATURAS**
- **INFORME DE SINTESIS:**
 - Tratamiento de IRCT: Desarrollo actual y resultados
 - Objetivos y fundamentos e la técnica
 - Biocompatibilidad
 - Clasificación de membranas. Criterios y parámetros
 - Diálisis adecuada
 - Morbi-mortalidad asociada a diálisis
 - Uso de las diferentes categorías de membranas
 - Consideraciones económicas
 - Conclusiones
- **CAPITULO I:**
 - Hemodiálisis : Evolución histórica y consideraciones generales.
 - F. Alvarez Ude**
- **CAPITULO II:**
 - Morbilidad asociada a la diálisis.
 - A. Martín Malo**
- **CAPITULO III:**
 - Evolución de la técnica y diálisis adecuada.
 - J. Botella García**
- **CAPITULO IV:**
 - Criterios de clasificación de las membranas.
 - P. Aljama Garcia, J.M. Amate Blanco, J.L. Conde Olasagasti**
- **CAPITULO V:**
 - Valoración clínica de las diferentes categorías de membranas.
 - A.L. Martínez de Francisco**
- **CAPITULO VI:**
 - Extensión del uso de las diferentes categorías de membranas.
 - R. Martín Hernández**
- **CAPITULO VII:**
 - Aspectos económicos del tratamiento.
 - R. Martín Hernández**

- **ANEXO I**
- **ANEXO II a**
- **ANEXO II b**

- **SUMMARY**

PRESENTACIÓN

El presente informe se ha elaborado por encargo de la Subsecretaría del Ministerio de Sanidad y Consumo en respuesta a la solicitud elevada por sectores profesionales y empresariales, particularmente la Sociedad Española de Nefrología (SEN).

La pluralidad de membranas utilizadas en la fabricación de dializadores, contribuye a que se presente en el mercado gran número de ellos, más de 400 en el ámbito de la EDTA, con características muy diferentes, tanto en lo relativo a sus prestaciones funcionales como a su "biocompatibilidad" y su precio.

La trascendencia clínica y económica del uso de uno u otro tipo de dializador ha sido objeto de multitud de publicaciones y considerable debate que no ha llegado a materializarse en un cuerpo de doctrina universalmente aceptado, que sitúe con precisión la contribución relativa de cada tipo de dializador al resultado clínico del tratamiento en diálisis de la insuficiencia renal; y, consecuentemente, la efectividad y eficiencia de este elemento, fundamental en dicho tratamiento.

El objeto del presente informe es proporcionar información respecto de dichas cuestiones, desde una perspectiva global, ponderando el valor relativo de los diferentes criterios en juego que afectan a: efectividad clínica, funcionalidad, biocompatibilidad y precio.

A tal efecto, en noviembre de 1995 inició sus trabajos un grupo de expertos designados tanto por la Sociedad Española de Nefrología como por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, que sobre la síntesis de la evidencia científica, el análisis de la situación y su propia experiencia personal, han elaborado el documento que ahora se ofrece.

El contenido de las aportaciones individuales de los expertos se recoge en siete capítulos que se presentan firmados por cuanto expresan los criterios de sus respectivos autores. Sobre estas aportaciones, el grupo elaboró de forma colegiada el Informe de Síntesis y las Conclusiones que aparecen a continuación cuyo contenido se asume por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Tanto el "Informe de Síntesis" como las "Conclusiones", carecen de referencias bibliográficas expresas; su soporte documental es el referido en los siete capítulos mencionados a los que se remite al lector que busque un desarrollo más exhaustivo, y en los que se pormenoriza la información que aquellos vienen a interpretar y sintetizar.

Finalmente y con objeto de facilitar su consulta, en Anexo al documento se ofrece la información facilitada por las empresas fabricantes o distribuidoras de dializadores en España y relativa a 155 dializadores que se comercializan en el mercado español. Esta Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ha reproducido fielmente la información recibida, sin proceder a su contrastación ni verificación. En consecuencia tal información queda bajo la exclusiva responsabilidad de las empresas que la han facilitado y que la sustentan bien en estudios internos, bien en información bibliográfica o bien en información facilitada por los proveedores de las membranas.

ABREVIATURAS

(Relación de las principales abreviaturas utilizadas. A lo largo del documento aparecen otras cuyo significado se indica en el texto)

| | |
|---------|---|
| AFB | Biofiltración sin Acetato (<i>Acetate Free Biofiltration</i>) |
| AMP | Adenosín monofosfato |
| b-2-m | β -2-microglobulina |
| bTG | β -tromboglobulina |
| BUN | Nitrógeno ureico (<i>Bounded Urea Nitrogen</i>) |
| CU | Cuprofán |
| CUF | Coefficiente de Ultrafiltración |
| DPCA | Diálisis Peritoneal Contínua Ambulatoria |
| DPCC | Diálisis Peritoneal Contínua con Cicladora |
| EDTA | <i>European Dialysis and Transplant Association</i> |
| EEUU | Estados Unidos de América |
| enf/pmp | Enfermos por millón de población |
| ETO | Óxido de etileno |
| HD | Hemodiálisis |
| IECA | Inhibidor de la Enzima de Conversión de la Angiotensina |
| IPC | Índice de Precios al Consumo |
| IRCT | Insuficiencia Renal Crónica Terminal |
| KoA | Coefficiente de Transferencia de Masas por Área del dializador |
| kPa | KiloPascales |
| mmol | Milimol |
| NCDS | <i>National Cooperative Dialysis Study</i> |
| NIH | <i>National Institute of Health</i> |
| P.M. | Peso molecular |
| PAN | Poliacrilonitrilo |
| PCR | Tasa de Catabolismo Protéico (<i>Protein Catabolic Rate</i>) |
| PFD | <i>Paired Filtration Dialysis</i> |
| PTM | Presión transmembrana |
| RNAm | Ácido ribonucléico mensajero |

TAC Concentración media a lo largo del tiempo (*Time Average Concentration*)

tPA Factor de activación del plasminógeno tisular

INFORME DE SÍNTESIS

1. 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 EE UU, Europa Occidental y Japón; y solamente un 12% en 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 EE UU 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 EE.UU 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 26100 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 ultimo 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 EE UU como en Europa y en relación con el incremento del numero de enfermos tratados, cambios importantes en el tipología de la población en Diálisis. Así tanto en los EE UU como en Europa la edad media de la población en diálisis ha pasado de 45 a mas 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 mas 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 EE UU y un 18% en Europa. La hipertensión arterial con nefroangioesclerosis, representa el 24% en los EE UU. 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 EE UU y en la mayoría de los países Europeos, aumenta el número de enfermos con un trasplante renal funcionante con importantes variaciones en el desarrollo de las otras técnicas, variaciones explicadas por Nissenson 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.

| TIPO DE TRATAMIENTO | Nº ENFERMOS | PORCENT (%) | ENF/PMP |
|-------------------------------|--------------|-------------|------------|
| HEMODIALISIS HOSP/CLUB | 13807 | 53 | 345 |
| HEMODIALISIS DOMICILIO | 160 | <1 | 4 |
| C.A.P.D. | 1430 | 5.5 | 35.7 |
| TOTAL DIALISIS | 15397 | 59 | 385 |
| TRASPLANTE RENAL FUNC. | 10703 | 41 | 267 |
| TOTAL TRATAMIENTO IRCT | 26100 | 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.

Hemodialisis

| | 1 año | 2 año | 3 año | 4 año | 5 año |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 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 año | 3 año | 4 año | 5 año |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
|--|-------|-------|-------|-------|-------|

| | | | | | |
|-----------------|----|----|----|----|----|
| 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

| | | | | | |
|-----------------------|----|----|----|----|----|
| 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 Inferto 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 EE UU. En el trasplante renal con la aparición y desarrollo de nuevos inmunosupresores, la supervivencia ha mejorado de forma sustancial durante la última década.

2. OBJETIVO Y FUNDAMENTOS DE LA TÉCNICA

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

La noción de que la urémia 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 funcional 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 mas 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 compartimentos, 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) *Flujo 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 mas eficiente cuanto mas 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.

2.1 TOXINAS URÉMICAS

El término "urémia" 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, índoles y fenoles, mioinositol, colina, ribonucleasa, glucagón, hormona natriurética, paratohormona, beta-2-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 5000 daltons, pobremente dializables usando membranas convencionales) y moléculas "grandes" (más de 5000 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 5000 y 50000 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.

Moléculas pequeñas

La mas 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 mas 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.

Moléculas 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 mas 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 mas eficazmente aumentando la superficie porosa ofrecida (mayor numero de poros, mayor tamaño de los mismos y mayor tiempo de exposición) y la participación de los mecanismos de transporte convectivo.

Moléculas grandes

El aislamiento e identificación de la β -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 β -2-microglobulina en la etiopatogenia de la "amiloidosis asociada a la diálisis" demuestran que los niveles más altos encontrados en los pacientes en hemodiálisis pueden deberse, además de a una disminución en su eliminación, a un aumento en su síntesis.

Estudios cinéticos en sujetos normales y en pacientes tratados con HD y hemofiltración demuestran que la tasa de síntesis de beta-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 (Cuprophan) son prácticamente impermeables a la β -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 beta-2-m, especialmente si se usa hemofiltración. Un factor que contribuye de forma adicional a la eliminación de beta-2-m es su adsorción por parte de la membrana. Se trata de un fenómeno más marcado en el caso de las membranas de poliacrilonitrilo (PAN) y poliamida que en las de polisulfona. La adsorción también es significativa en el caso de las membranas de polimetacrilato (PMMA).

La producción semanal de β -2-m en controles sanos es del orden de 1500 mg./semana. La eliminación de beta-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 β -2-m a la semana, frente a los 1000 mg./semana extraídos mediante hemofiltración. Recientemente se han desarrollado columnas de hemoperfusión provistas de sustancias que fijan de forma significativa la β -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.

2.2 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 FISIOLÓGÍA DEL PACIENTE CON EL PROCEDIMIENTO:**

Las modificaciones biológicas inducidas por la hemodiálisis en el medio interno del paciente desencadenan 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 mas 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 ordenes 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 mas 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 liquido de diálisis mediante modificaciones en su composición (bicarbonato) o temperatura y, por ultimo, desarrollando nuevos dializadores de mayor rendimiento y biocompatibilidad.

2.3 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 mas utilizadas en Europa:

Hemodiálisis convencional: Es la hemodiálisis habitual. En ella se utiliza un dializador de cuprofano, de baja permeabilidad hidráulica, de una superficie inferior a 1.8 m^2 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 solo 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 de 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.

Hemodiálisis de alta eficacia: *En este tipo de depuración sanguínea solo 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.

Hemodiálisis 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 solo 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.

Hemofiltración: Cronológicamente es la primera variación a la hemodiálisis, incluso antes que las anteriormente citadas. Esta técnica solo 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.

Hemodiafiltración: 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 mas 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.

Hemodiafiltración "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.

Biofiltración y Biofiltración 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 mejora 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 una solución 1/6 molar de bicarbonato (166 mEq/l). Esta técnica no solo tiene unos niveles muy adecuados de convección y difusión sino que, además, controla muy bien el equilibrio ácido base.

Hemodiafiltración 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.

Técnica de las Dos Cámaras (PFD simple) y PFD con Carbón: 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 solo convección, con un volumen de 8-10 litros por sesión, y en el segundo, al cual sí llega el líquido de diálisis, solo 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.

3 BIOCMPATIBILIDAD

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 solo con la membrana del dializador, si no 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 morbi-mortalidad 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 cuprofan, 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:

- Fibrinolisis: 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 mas 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 "bio-incompatibilidad".

- 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 morbi-mortalidad 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 CLASIFICACIÓN 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.

4. CLASIFICACIÓN DE MEMBRANAS. CRITERIOS Y PARÁMETROS

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 Cuprophane[®].

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 Hemophan[®], 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 compartimento 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, dializado, 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, éstas

membranas poseen un alto grado de hidrofobia que se relaciona con una superior capacidad de adsorción de sustancias peptídicas, si bien esta cualidad no solo se extiende a las proteínas relacionadas con procesos mórbidos como la β -2-microglobulina, si no 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 |
|-------------|--|--|-------------------------|--|------------------------------|
| Cuprophan | Celulosa regenerada | Akzo Ashai Terumo Althin | Homogenea | OH- | Polar |
| DAC | Diacetato de celulosa | Althin Toyobo Teijin | Homogenea | OH- CO- | Polar Polar |
| TAC | Triacetato de celulosa | Toyobo | Homogenea | CO- | Polar |
| Hemophan | Celulosa + celulosa sustituída | Akzo | Homogenea | NH ⁺ - | Polar |
| EVAL | Polietilen- polivinil alcohol | Kuraray | Homogenea | OH- | Polar |
| AN-69 | Poliacrilonitril o-metalil sulfonato | Gambro/Hospital | Asimétrica ¹ | CN- CO- SO ₃ ⁻ | Muy polar Polar Iónico |
| PAN | Poliacrilonitril o-metacrilato | Ashai | Asimétrica | CN- CO- | Muy polar Polar |
| PMMA | Polimetilmetacrilato | Toray | Asimétrica | CO- | Polar |
| Polisulfona | Polisulfona | Fresenius Kawasumi NMC Kuraray Toray | Asimétrica | | |
| Polyflux | Poliamida | Gambro | Asimétrica | CO- NH- | Polar Polar |

Membranas de celulosa regenerada
 Membranas de celulosa sustituida
 Membranas sintéticas

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

Criterios funcionales.

Como se expone en el capítulo correspondiente (CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE MEMBRANAS), en la cuantificación de la diálisis influyen: la modalidad de transporte a través de la membrana; la superficie eficaz de ésta y su espectro de permeabilidad. Deben barajarse los siguientes conceptos:

Coefficiente 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 \times area) varía de 250 a más de 800, en el caso de dializadores de muy alta eficacia.

Coefficiente de ultrafiltración (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 1000 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 B₁₂.

Coefficiente 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

expresión indirecta de la porosidad de la membrana.

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

Coeficiente de ultrafiltración

Aclaramiento de pequeñas (urea) y medianas (vitamina B₁₂) moléculas

Coeficiente de cribado de grandes moléculas (β_2 Microglobulina)

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

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

Criterios de biocompatibilidad

Según lo apuntado anteriormente, la multiplicidad de fenómenos subsiguientes a la circulación extracorpórea ha dado lugar a multitud de estudios que proponen gran variedad de ensayos de laboratorio para “cuantificar” la biocompatibilidad de una membrana. En la práctica esta disparidad se reduce a un número más reducido de determinaciones pese a que su interpretación siga siendo discutida.

Pese a la abundancia de estudios sobre los elementos de “biocompatibilidad” de las diferentes membranas, su comparación resulta harto delicada debido a muy

diversos factores de variabilidad entre los que destacan:

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

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

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 solo para iniciar la transcripción del mRNA de las

citoquinas, si no 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 β_2 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, si no 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 tienen cada uno de los dializadores existentes en el mercado español, de acuerdo con la información técnica proporcionada por las empresas fabricantes o distribuidoras.

5. 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), de EE.UU. 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 periodos intra como inter dialíticos, se acuñó el concepto de **concentración media a lo largo del tiempo (TAC)**, referido a semanas. Por otra parte, mediante la determinación del Nitrógeno Uréico se

conoce la **Tasa de Catabolismo Protéico (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 mas 1.5 de ultrafiltrado), el Kt de un día debe de 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 será 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, mas eficaces, mas 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 2º compartimento; mientras que un mismo Kt/V permite distinta interpretación según proceda de una técnica de Diálisis Peritoneal Contínua 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/minuto, que pueda proporcionar un dializador o técnica. De ésta 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 ± 0.2 , un nPCR de 1.2 ± 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.

6. MORBI-MORTALIDAD ASOCIADA A LA DIALISIS.

Los objetivos del tratamiento con hemodialisis, 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 continua siendo un tema controvertido la relevancia clínica del empleo de las membranas de alta compatibilidad en la 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 Hemodialisis(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

intradialisis, 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 deplección 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 cuprofan (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: broncoespasmo, 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 AN 69 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, serían *complicaciones por intolerancia*. Existen otras en las cuales intervienen ambos mecanismos que serían *complicaciones mixtas*.

1- 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, permiten 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 déficit 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

cuprofan y desciende con el acetato de celulosa. Estos datos sugieren que la función de los hematies puede mejorar en los pacientes urémicos modificando las características de la membrana de diálisis, y que este fenómeno puede ser dependiente de la biocompatibilidad.

2- 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), prekalicreína 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 cuprofan 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.

3- Complicaciones Mixtas

Amiloidosis asociada a la Diálisis. La amiloidosis asociada a la diálisis es una enfermedad de distribución preferentemente osteoarticular, que se caracteriza por artralgiyas, 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 pre-diálisis. Se ha recomendado el uso de membranas de alta permeabilidad para incrementar el aclaramiento de β -2-microglobulina durante la diálisis, sin que se haya podido establecer una estrecha correlación entre niveles séricos de β -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 objetivo que la rápida adsorción 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 adsorción que de la inducción. Estos datos sugieren que las membranas mas 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 aun las posibles repercusiones de este hecho a largo plazo; su confirmación podría disminuir la morbi-mortalidad 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 C.E.E., siendo más elevada en los EE.UU. 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 los 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 EE UU de 40 y de 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 EE UU la media de hospitalización de los enfermos mayores de 65 años del programa Medicare, es de 2.8 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 EE UU, 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% presenta 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

7. USO DE LAS DIFERENTES CATEGORÍAS DE MEMBRANAS.

Una de las tecnologías que mas ha evolucionado en los últimos años en el tratamiento de la insuficiencia renal, ha sido la membrana utilizada en Hemodialisis, de modo que del uso exclusivo de la Celulosa como componente de los dializadores se ha pasado en la ultima 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 E.D.T.A. 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 Dr. F. Valderrábano, Chairman del mismo, que ha facilitado a la AETS una relación codificada correspondiente al año 93 con los datos sobre la marcas modelos y numero de dializadores utilizados en cada uno de los países adscritos a la asociación

SITUACIÓN EN EUROPA Y EN LA E.D.T.A.

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 2829 centros de diálisis registrados y un índice de respuestas en el año 93 de 66% (rango 11%-100%),

en 13 países la respuesta es mayor al 80%. La prevalencia de la IRCT es de 296 enf/pmp (10-596). 105832 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 han 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 Cuprofan 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 U.F. 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 % de utilización en España, Europa y EDTA de las membranas según su composición y coeficiente de U.F. 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 | E.D.T.A. |
|---------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|
|---------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|

| | | | |
|--------------------|--------------|---------------|---------------|
| CEL.REG(CUPROFÁN) | 3123 (48.9%) | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| CEL MODIFICADA | 1747 (27.4%) | 14456 (27.2%) | 16952 (26.0%) |
| M.SINTÉTICAS | 1505 (23.7%) | 19876 (37.3%) | 21293 (32.6%) |
| TOTAL | 6375 (100%) | 53166 (100%) | 65187 (100%) |

b) Agrupadas por Coeficiente de Ultrafiltración.

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

| | |
|-------------------------|-----------------------------------|
| MEMBRANAS BASICAS: | C.U.F < 3 ml/h·mmHg |
| MEMBRANAS INTERMEDIAS: | 3 ml/h·mmHg < C.U.F <12 ml/h·mmHg |
| MEMBRANAS DE ALTA U.F.: | C.U.F >12 ml/h·mmHg |

| RANGO.U.F./PAÍSES | ESPAÑA | EUR. OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|---------------------|--------------|-----------------|---------------|
| MEMBRANAS BÁSICAS | 3123 (48.9%) | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| MEMBRANAS INTERM. | 2101 (33.0%) | 20555 (38.5%) | 24213 (37.1%) |
| MEMBRANAS ALTA U.F. | 1151 (18.1%) | 13777 (25.9%) | 14032 (21.4%) |
| TOTAL | 6375 (100%) | 53166 (100%) | 65187 (100%) |

Al igual que en Europa y en la EDTA, también en España el Cuprofan es la membrana mas utilizada (48%), con un menor uso (18.1%) de membranas de alta U.F.

Correcciones sobre los datos correspondientes a España.

La escasa (2%) utilización de membranas de alta U.F., de precio significativamente superior, en los Centros Concertados en España en los cuales reciben tratamiento el 56% de los enfermos en hemodialisis, 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 nº de enfermos tratados en cada uno 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 ULTRAFILTRACION | MEMBRANAS DE MEDIA/BAJA U.F. | TOTAL (% PUB/CONCT) |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| SECTOR PUBLICO | 2991 (52.5%) | 2707 (47.5%) | 5698 (44%) |
| SECTOR CONCERTADO | 145 (2%) | 7100 (98%) | 7245 (56%) |
| TOTAL | 3136 (24.2%) | 9807 (75.8%) | 12952 (100%) |

8. CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

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 mas importantes a que se enfrentan los Sistemas de Salud. Se ha estimado que el coste mundial en 1992 del tratamiento de los mas de 600.000 enfermos en diálisis (D) y mas 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 1 millón de pacientes, se prevé un gasto de 25.000 millones de dólares.

En los EE.UU, 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 mas 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 numero de enfermos tratados, son las causas de dicho incremento. Al igual que en EE UU, 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, 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 cuprofan/ Alta U.F. En la U. concertada, se realizaron 9988 sesiones en 64 enfermos/año con baño de bicarbonato y cuprofan 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, mas 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 sesion de diálisis

En la siguiente tabla se presentan los componentes del coste de una sesión de hemodialisis 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 H.F. |
|------------------|--------------------------|-----------------------|
| 8828 pts. | Personal | 8828 pts |
| 4148 pts. | Farmacia | 4148 pts |
| 1144 pts | Otros C. propios | 1144 pts |
| 2009 | Exploraciones | 2009 pts |
| 733 | C. Estructurales | 737 pts. |
| 3587 | Suministros comunes | 3587 pts |
| 20453 | Subtotal | 20453 pts |
| 2233 | DIALIZADOR | 7505 pts |
| 22686 | TOTAL | 27958 pts |
| 3.539.016 | COSTE ENFERMO/AÑO | 4.361.448 pts. |

Para la U. Concertada el coste por sesión diario obtenido 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 Cuprofan y de 5.047.448 pts con membrana de alta U.F. 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 | Hospitalizaci ón | Transporte | Total |
| UNIDAD HOSPITALARIA | | | | |
| ·COSTE MEDIO | 3.968.796 | 260.000 | 426.000 | 4.654.796 |
| ·COSTE M.CUPROFAN | 3.539.016 | 260.000 | 426.000 | 4.225.016 |

| | | | | |
|--------------------------|-----------|---------|---------|-----------|
| ·COSTE M.ALTA U.F. | 4.361.448 | 260.000 | 426.000 | 5.047.448 |
| UNIDAD CONCERTADA | | | | |
| ·COSTE MEDIO | 3.162.279 | 260.000 | 426.000 | 3848.279 |

La diferencia del coste entre la U. Concertada y 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

1. *Membranas de Bajo Coste:* *Precio...1.400-2.000 pts*

Cuprofan y análogos.

2. *Membranas de coste intermedio:* *Precio...2.000-3.000 pts*

Hemophan

Acetato de celulosa

Diacetato de celulosa

PMMA de baja ultrafiltración

Polisulfona de baja ultrafiltración

3. *Membranas de alto coste* *Precio...6.500-8.000 pts*

Triacetato de celulosa

Poliacrilonitrilo

AN.69

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, 2400 para los intermedias y 7000 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 cuprofan y el 21.2% para las membranas de alta U.F. 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 ECONÓMICAS DE DIFERENTES SUPUESTOS DE UTILIZACIÓN

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 de intermedias hasta un 49% y de alto coste hasta un 5.5% en el sector Concertado, manteniendo el sector publico 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 Publico hasta 31% y 40%, respectivamente.

b) Incrementar el uso de Membranas de alta U.F. 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 U.F. en el Sector Concertado hasta la media Europea (26%), permaneciendo constante en el Sector Publico (52%). El incremento del coste seria 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 seria de **1.680 y 1.767 millones** (valor constante de la peseta año 96).

2) Incrementar el uso de las membranas de alta U.F. por encima de la media Europea del año 93, con una distribución diferenciada entre los Sectores Publico (45%) y Concertado (20%). El incremento económico para el año 96 seria de 858 millones de pesetas que representa un incremento de un 1.3% En los años 97 y 98 el incremento económico seria 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 | TIPO DE MEMBRANA | | | | | | Coste |
|-----------------|------------------|-------|------|-------------------|-------|-------|-------|
| | Sector público | | | Sector concertado | | | |
| | Básica | Media | Alta | Básica | Media | Alta. | |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--------|-------|-------|-----|-------|-------|------|------|
| Actual | 23% | 25% | 52% | 63% | 35% | 2% | = |
| a.1 | 23% | 255 | 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% | 1600 |
| 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.

9.- 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 numero 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 socio-familiar

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 solo una parte de uno de los componentes (procedimiento de diálisis) que influyen en el resultado.

De hecho resulta difícil diseñar, y aun 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, α -2-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 hemodialisis 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 un probable 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*
- *Miocardopatía 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 membrana 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 debe considerar algunas alternativas ya utilizadas en otros países tales como la reutilización de dializadores.

CAPITULO I

HEMODIALISIS: EVOLUCION HISTORICA Y CONSIDERACIONES GENERALES

F. Alvarez-Ude

UN BREVE PASEO POR LA HISTORIA

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

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

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

En 1955 surgen los dializadores tipo "twin coil" (dos tubos de celofán en paralelo) de 10 metros de longitud, con una superficie total de 1.8 m², con los que se conseguía un aclaramiento de urea de 140 ml/min con flujos de sangre de alrededor de 200 ml/min.

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

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

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

INTRODUCCIÓN

El que la HD sea capaz de prolongar de forma significativa la vida de los pacientes con IRCT no debe oscurecer el hecho de que, en el mejor de los casos, sólo es una aproximación a la función natural del riñón. La HD consigue la depuración parcial de ciertas toxinas urémicas y permite una aceptable corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base; sin embargo, no realiza ninguna de las funciones endocrinas o metabólicas del riñón natural. Todo ello condiciona numerosas alteraciones metabólicas de amplia repercusión sobre el resto del organismo.

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

A medida que ha ido aumentando el número de pacientes tratados, también lo han hecho la edad media en el momento de iniciar el tratamiento sustitutivo (por ejemplo, en España pasó de 48.8 años en 1984 a 54.8 en 1991) y la proporción de pacientes con enfermedades extrarrenales severas asociadas (por ejemplo en EEUU, comparando los períodos 1976-1980 y 1990-1992, el porcentaje de pacientes diabéticos que no presentaban otros factores comórbidos asociados descendió de un 35% a un 14% en los pacientes menores de 60 años y de un 21% a un 3% en los mayores de 60 años).

A pesar de los avances tecnológicos, la mortalidad sigue siendo alta. Así, en la última década, la duración de vida esperada en los pacientes de 49 años con IRCT en tratamiento sustitutivo en EEUU es de 7 años adicionales, en tanto que una persona de la misma edad de la población general se espera que viva aproximadamente 30 años más. Además, estos pacientes presentaban un incremento significativo en la morbilidad. Por ejemplo, en 1986, el promedio de

hospitalización del conjunto de pacientes mayores de 65 años atendidos en el programa Medicare en EEUU era de 2.8 días/año, mientras que en los pacientes de la misma edad que llevaban un año en hemodiálisis era de 15 días/año.

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

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

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

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

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

La lista de compuestos propuestos como toxinas urémicas es extensa e incluye, entre otras, sustancias como la urea, la creatinina, las guanidinas, los ácidos úrico y oxálico, el AMP cíclico, las aminas alifáticas y aromáticas, indoles y fenoles, mioinositol, colina, ribonucleasa, glucagón, hormona natriurética, paratohormona, β -2-microglobulina, lisozima, diversos polipéptidos con efectos sobre la función de los granulocitos, etc..

Resulta evidente que cualquier división de los productos retenidos en el estado urémico según su peso molecular (p.m.) es un arteficio, 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 5000 daltons, pobremente dializables usando membranas convencionales) y moléculas "grandes" (más de 5000 daltons, insuficientemente dializables incluso usando membranas sintéticas). Algunos autores recomiendan, a efectos prácticos, extender el rango de "moléculas medianas" a las sustancias de

p.m. entre 5000 y 50000 daltons. Teniendo en mente la arbitrariedad de esta clasificación, revisaremos el papel de cada uno de estos tipos de sustancias en el síndrome urémico.

Moléculas pequeñas

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

Numerosos estudios clínicos han demostrado que el modelo cinético de la urea (MCU) desarrollado a partir de 1975, es útil como guía para la prescripción de diálisis. Partiendo de dosis relativamente bajas de diálisis (Kt/V entre 0.6 y 1.0), un aumento en el Kt/V ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la morbimortalidad de los pacientes. Como en muchas otras formas de tratamiento médico, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que algún tipo de cuantificación (por ejemplo el Kt/V) es mejor que ninguno; además el MCU permite obtener cierta información sobre el estado de nutrición de los pacientes en diálisis, a su vez un factor crucial en el pronóstico. En lo que no existe acuerdo es en si el modelo cinético de la urea, por si mismo, es suficiente como para guiar el tratamiento o si, por el contrario, hay que tener en consideración otros solutos de mayor p.m.

Moléculas medianas

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

duración de las sesiones de HD, sin cambiar las concentraciones de urea prediálisis, la polineuropatía se estabilizaba o mejoraba.

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

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

1) Efecto de la duración de la hemodiálisis

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

En un estudio retrospectivo de 600 pacientes en HD, pertenecientes a 36 unidades de EEUU, Held y cols. encontraron que aquellos que se dializaban menos

de 3.5 horas por sesión tenían 2.18 veces mayor mortalidad que los del grupo de referencia (3.5 a 4.25 horas). No existían diferencias en los niveles de BUN prediálisis y los dializadores eran todos convencionales. Una posible explicación es que los pacientes dializados durante más tiempo tuviesen un mejor aclaramiento de "moléculas medianas" aunque, por supuesto, no puede descartarse que el efecto se debiese a que los pacientes con mayor duración tuviesen niveles más altos de Kt/V. Por otra parte la mayor duración de la diálisis facilita la extracción de fluido y por lo tanto permite que los pacientes alcancen su "peso seco" con más facilidad y con menos sintomatología intradiálisis, lo que también puede tener un impacto a largo plazo.

Recientemente, los datos de la EDTA correspondientes a 1992 muestran como el porcentaje de muertes es menor en los pacientes tratados durante más de 12 horas a la semana; este hecho se repite en diferentes poblaciones (por ejemplo en pacientes mayores de 75 años) y en países con diferentes tasas de mortalidad. Especialmente significativos son los resultados del grupo del Dr. Charra en Tassin (Francia) con excelentes supervivencias en un grupo de 445 pacientes dializados durante los últimos 20 años usando dializadores Kiil con membrana de Cuprophane de 1m², durante 8 horas, tres veces a la semana (Kt/V de 1.6). No se puede descartar que estos resultados se deban, al menos en parte, a un mejor aclaramiento de "moléculas medianas".

2) Efecto de dializadores de gran superficie

Aumentando la superficie de los dializadores se mejora el aclaramiento de "moléculas medianas" aunque la magnitud del aumento es escasa si se usan membranas convencionales de "bajo flujo". En un estudio realizado en Minneapolis, los resultados, en términos de sintomatología intradiálisis y hospitalizaciones a corto plazo, son mejores usando dializadores de acetato de celulosa de 1.7 m² de superficie durante un promedio de 2.9 horas (Kt/V de 1.26) que dializadores de idéntico material de 1.1 m² durante 3.9 horas. Es importante destacar que con el primer régimen se consiguen aclaramientos de B₁₂ dos veces mayores.

3) Efecto de membranas de "alto flujo"

Un número limitado de estudios ha demostrado que la diálisis usando membranas de "alto flujo" (en general, aunque no exclusivamente, de materiales sintéticos) se asocia a una menor incidencia de síndrome de túnel carpiano y de amiloidosis asociada a la HD, menor catabolismo proteico, niveles menores de colesterol y triglicéridos y menor mortalidad de los pacientes. El efecto beneficioso de las membranas de "alto flujo" puede deberse a un mejor aclaramiento de "moléculas medianas" o alternativamente a una mejor biocompatibilidad; los efectos de ambos factores no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, la porosidad de las membranas de polisulfona de "alto flujo" permitiría la extracción eficiente de anafilotoxinas (p.m. de 9000-11000 daltons) lo que, a su vez, alteraría el efecto neto sobre la biocompatibilidad.

4) Hemodiálisis versus diálisis peritoneal

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

Moléculas grandes

El aislamiento e identificación de la Beta-2-microglobulina (p.m. de 11.815 daltons) y su relación con la "amiloidosis de diálisis" confirma el papel como toxinas urémicas de moléculas de mayor peso molecular. Otro tanto puede decirse de la paratohormona 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 beta-2-microglobulina en la etiopatogenia de la "amiloidosis asociada a la diálisis" demuestran que los niveles más altos encontrados en los pacientes en hemodiálisis pueden deberse, además de a una disminución en su eliminación, a un aumento en su síntesis.

Generación de beta-2-m en pacientes en HD

Estudios cinéticos en sujetos normales y en pacientes tratados con HD y hemofiltración demuestran que la tasa de síntesis de beta-2-m es sólo ligeramente superior (la diferencia no alcanza significación estadística) en los pacientes que en los controles normales.

Un tema muy controvertido es si el procedimiento dialítico *per se* induce un aumento en la generación de beta-2-m. . El proceso de la HD supone un estímulo proinflamatorio que implica la activación del complemento por la vía alterna con liberación de C3a y C5a y sus productos, que es más prominente con las membranas celulósicas que con las sintéticas. Diversos investigadores han demostrado que los niveles plasmáticos de beta-2-m son significativamente más altos cuando se emplean dializadores con membranas impermeables a dicha sustancia (Cuprophan u otras membranas de "bajo flujo"). Esto se tomó como evidencia de que el contacto entre la membrana y la sangre inducía un aumento en la liberación de beta-2-m a partir de la superficie celular, ya sea en el dializador o en la circulación pulmonar. Sin embargo, los estudios de Bergstrom y cols. demostraron que si bien con membranas de Cuprophan la concentración no corregida de beta-2-m era un 22% mayor que la concentración prediálisis, después de corregir para tener en cuenta la contracción de volumen del espacio extracelular inducida por la ultrafiltración, la concentración media de beta-2-m no se modificaba. Empleando otras membranas de "bajo flujo" (acetato de celulosa, polimetacrilato y policarbonato) se obtuvieron resultados similares, en tanto que con membranas de "alto flujo" la concentración de beta-2-m disminuía.

En conjunto, estos estudios sugieren que durante la HD in vivo no se produce un aumento significativo en la liberación de beta-2-m. No obstante, el incremento, cualquiera que sea la razón, en los niveles de beta-2-m durante la HD con membranas de baja permeabilidad podría ser dañino al promover la precipitación de beta-2-m en forma de amiloide.

Eliminación de beta-2-m por diálisis, filtración y adsorción

Las membranas convencionales de celulosa regenerada (Cuprophane) son prácticamente impermeables a la beta-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 beta-2-m, especialmente si se usa hemofiltración. Un factor que contribuye de forma adicional a la eliminación de beta-2-m es su adsorción por parte de la membrana. Se trata de un fenómeno más marcado en el caso de las membranas de poliacrilonitrilo (PAN) y poliamida que en las de polisulfona. La adsorción también es significativa en el caso de las membranas de polimetacrilato (PMMA).

La producción semanal de beta-2-m en controles sanos es del orden de 1500 mg./semana. La eliminación de beta-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 beta-2-m a la semana, frente a los 1000 mg./semana extraídos mediante hemofiltración. Recientemente se han desarrollado columnas de hemoperfusión provistas de sustancias que fijan de forma significativa la beta-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.

ADECUACION DE DIALISIS

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

Modelo cinético de la urea

El análisis mecanicista de los datos obtenidos en el estudio del NCDS sugería que una diálisis era "adecuada" cuando se conseguía un $Kt/V > 0.9$. Numerosos estudios posteriores sugieren que a medida que el Kt/V aumenta, especialmente hasta valores de 1.4, la morbi-mortalidad de los pacientes sigue disminuyendo. El análisis de lo sucedido en EEUU durante la década de los 80 demuestra que en numerosas unidades las dosis de diálisis (medidas por el Kt/V) eran insuficientes.

En una conferencia de consenso del National Institute of Health (NIH) recientemente publicada, se recomienda una dosis mínima de 1.2 (usando un dializador convencional y un análisis de "compartimiento único") en pacientes con una ingesta proteica de aproximadamente 1.0 a 1.2 gr./Kg./día. En esa misma conferencia varios participantes opinaban que la duración de la diálisis puede ser una variable que influya en la mortalidad, independientemente del aclaramiento del dializador.

Parece como si el MCU hubiese funcionado como una espada de doble filo. Por una lado ha permitido la "cuantificación" de las diálisis y por otro, la comunidad nefrológica ha aceptado unos valores excesivamente bajos para justificar el acortamiento del tiempo de diálisis, sin aumentar de forma significativa el aclaramiento de los dializadores y sin tener una conciencia precisa de los límites de aplicabilidad de esta metodología. Una disminución en el tiempo sin un aumento apropiado en los aclaramientos causa una disminución en la extracción total de

solutos. Parece como si lo que se hubiese promocionado fuera la cantidad mínima aceptable de diálisis más que su dosis óptima.

Algunos autores han mostrado datos que sugieren que incrementar el Kt/V hasta 1.8 puede ser beneficioso. A nivel teórico, es concebible que los beneficios de la extracción de toxinas no alcancen un máximo a menos que la HD se realice de manera continua hasta alcanzar la función del riñón nativo. Si este fuese el caso, en términos prácticos sería imposible alcanzar una dosis "adecuada" de HD. Es un hecho que en pacientes que se consideran "bien dializados" según los estándares actuales persisten una serie de trastornos sistémicos como, por ejemplo, una alta prevalencia de disfunción sexual y una tasa muy baja de fertilidad. Quizás el objetivo de la diálisis debería ser algo más que simplemente permitir que los pacientes coman razonablemente bien y tengan un aspecto razonablemente bueno; por ejemplo alcanzar una tasa de fertilidad similar a la de controles sanos no urémicos. En cualquier caso la "adecuación de diálisis" definida por su dosis (Kt/V) es sólo un estándar arbitrario aceptado por la "comunidad renal" que no puede sustituir una valoración clínica completa de los pacientes sometidos a diálisis.

Sintomatología intradiálisis

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

El extraordinario desarrollo tecnológico de la HD ha permitido una reducción progresiva en la frecuencia de las complicaciones intradiálisis. El control del volumen de ultrafiltración, el empleo de líquido de diálisis de bicarbonato, el uso de nuevas membranas y el desarrollo de monitores más sofisticados que permiten técnicas como el modelado de sodio, son ejemplos de estas mejoras. Sin embargo la tecnología puede conducir a nuevas complicaciones. Las técnicas de HD de "alta

eficiencia" y "alto flujo", aunque permiten tratamientos cada vez más cortos en algunos pacientes, también han creado nuevos problemas relacionados con la rápida extracción de solutos y fluidos.

En un trabajo sobre "Adaptación a la Diálisis Domiciliaria", R.M. Lindsay y cols. estudiaron qué factores condicionaban el éxito o el fracaso de este tipo de programas. Empleando un test psicométrico que permitía evaluar el estrés relacionado con la sesión de diálisis, encontraron que los factores psicosociales tenían tanta importancia como los sucesos fisiopatológicos a la hora de determinar la morbi-mortalidad, el éxito o el fracaso de la técnica y la calidad de vida de los pacientes. El estrés relacionado con la diálisis aumenta tanto si ésta es excesivamente larga (aburrimiento del paciente e interferencia con sus actividades) como excesivamente corta (aumento de la sintomatología intradiálisis); parece como si existiese un "tiempo ideal" para las HD con membranas convencionales. El empleo de nuevas membranas y nuevas técnicas no haría que las diálisis convencionales fuesen más confortables pero permitiría que las diálisis más cortas fueran mejor toleradas.

Características y resultados de las hemodiálisis de "alta eficiencia" y "alto flujo"

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

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

a) Eficiencia de los dializadores

El aclaramiento de urea aumenta, hasta un cierto punto, a medida que lo hace el flujo de sangre. Este aumento es proporcionalmente mayor, a partir de flujos de 200 ml/min, a medida que aumenta el coeficiente de transferencia de masas (KoA) del dializador. Hasta flujos de 200 ml/min hay poca diferencia entre los dializadores convencionales (KoA entre 300 y 600) y los dializadores de alta eficiencia (KoA por encima de 600-700). Sin embargo, a flujos de 350-400 ml/min las diferencias se hacen muy significativas. Si se quieren obtener incrementos aún mayores en la eficiencia del dializador se puede aumentar el flujo de líquido de diálisis de 500 ml/min hasta 700 a 1000 ml/min, con lo que se consigue aumentar los aclaramientos entre un 8% y un 12% .

b) Flujos altos de sangre

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

c) Control de ultrafiltración

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

d) Baño de bicarbonato

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

Aplicación clínica de los tratamientos de alta eficiencia

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

No obstante, estos métodos tienen ciertas limitaciones. El acortamiento de las sesiones de HD está limitado por la capacidad de corregir las ganancias de peso interdiálisis manteniendo la estabilidad cardiovascular. Aun cuando en ciertos casos se pueden alcanzar ultrafiltraciones de hasta 35 a 50 ml/min, en general en los casos en que las ganancias de peso están por encima de 5 kg., acortar las

sesiones de HD por debajo de tres horas supone un aumento no tolerable de la frecuencia de hipotensiones. Esto puede ocurrir con ganancias muy inferiores en aquellos casos en que existe inestabilidad cardiovascular (por cierto cada vez más frecuentes: pacientes ancianos y/o con cardiopatía), de manera que los pacientes que tienen una reserva cardiovascular pobre y una alta incidencia de hipotensión intradiálisis con técnicas estándar de HD, no suelen ser buenos candidatos a las técnicas de alta eficiencia.

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

Biocompatibilidad

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

Membranas de hemodiálisis

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

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

Aun cuando en general las membranas sintéticas se consideran más biocompatibles que las celulósicas, en realidad la biocompatibilidad depende de cada tipo específico de membrana y de los criterios empleados para evaluarla. Si, por ejemplo, una membrana activa el complemento y los leucocitos mucho menos que otra, pero a su vez se asocia con una intensa activación de las proteínas de contacto, puede que los resultados a largo plazo no sean diferentes. Esto no implica que la biocompatibilidad de las membranas no sea importante, sino que indica que la determinación de la biocompatibilidad de una membrana no puede basarse exclusivamente en uno o dos criterios de laboratorio.

Mecanismos de biocompatibilidad de las membranas

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

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

Coagulación

No existe duda alguna sobre que la coagulación es un componente importante de la biocompatibilidad. Numerosos estudios se han centrado en analizar las diferencias entre membranas en cuanto a la mayor o menor tendencia a inducir coagulación. Los resultados no son concluyentes, sobre todo teniendo en cuenta la influencia significativa de otros factores tales como la geometría del compartimento sanguíneo y la mecánica de flujos, además de las diferencias de susceptibilidad entre pacientes. Los requerimientos de heparina y drogas antiplaquetarias varían grandemente de uno a otro paciente, como se evidencia por las diferencias en la propensión a la coagulación de los dializadores y en el número de veces en que éstos pueden ser reutilizados.

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

Hipersensibilidad y reacciones anafilactoides

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

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

Parece que algunos pacientes sufren con mayor frecuencia reacciones anafilactoides debido a que tienen una tasa anormalmente alta de generación y/o una disminución en la tasa de degradación de anafilotoxinas. Más recientemente, se han descrito reacciones anafilactoides asociadas al uso concomitante de membranas de AN69 e inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECAS), que determinan niveles anormalmente elevados de bradiquinina. La relativa incapacidad de la membrana de AN69 para inducir leucopenia pero su propensión para activar las proteínas de contacto es un ejemplo claro de las

variaciones en la biocompatibilidad de las membranas, dependiendo del criterio empleado para su evaluación.

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

Cuando las reacciones ocurren durante las HD de "alto flujo", se plantea la posibilidad de que tengan que ver con la retrofiltración de productos bacterianos, contaminantes del líquido de diálisis de bicarbonato, que estimularían los monocitos periféricos, favoreciendo la liberación de citoquinas que podrían inducir reacciones de pirógenos. Sin embargo un estudio reciente demostraba que la incidencia de reacciones de pirógenos durante las HD de "alto flujo" con membranas de polisulfona (0.12%) no era estadísticamente mayor que la observada con membranas de acetato de celulosa de "bajo flujo" (0.05%). Esta baja incidencia se observaba a pesar de un alto nivel de contaminación del baño de bicarbonato.

Hipoxemia

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

Daño renal

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

Susceptibilidad a la infección

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

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

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

Enfermedad amiloide relacionada con la beta-2-microglobulina

Ya hemos comentado la relación entre los diferentes tipos de membrana y los depósitos de beta-2-microglobulina. En conjunto la evidencia apunta a que ciertos tipos de membranas de "alto flujo" pueden retrasar de forma significativa el desarrollo de la amiloidosis de diálisis si se comparan con membranas convencionales celulósicas de "bajo flujo". No se ha establecido totalmente en qué medida contribuyen factores de bioincompatibilidad o diferencias en la capacidad de extracción de beta-2-microglobulina

Nutrición y catabolismo proteico

Ciertos estudios apuntan la posibilidad de que el procedimiento de HD induzca catabolismo proteico, a través de la liberación de enzimas proteolíticos de los granulocitos (como la elastasa) y de radicales de oxígeno, y que ello dependa del tipo de membrana. No obstante los resultados de otros trabajos parecen contradecir estos hallazgos.

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

Morbilidad intradiálisis

El "Estudio Internacional Cooperativo sobre Biocompatibilidad" parece demostrar que ciertos síntomas intradiálisis, como los calambres y la hipotensión, dependen mucho más de alteraciones hidroelectrolíticas resultantes de los procesos de difusión y convección o del tipo de líquido de diálisis empleado, que de

fenómenos de biocompatibilidad que jugarían un mayor papel en síntomas como el prurito, el dolor lumbar o el dolor torácico. Otros síntomas como náuseas y vómitos, cefaleas y disnea parecerían depender de ambos tipos de factores. En ese mismo estudio se ponen en evidencia las diferencias en la "biocompatibilidad" de ciertos dializadores según qué factores se consideren. Así, un dializador de AN69 está el primero si se consideran los datos de laboratorio pero el tercero (por detrás de uno de PMMA y otro de polisulfona) si atendemos a los síntomas relatados por los pacientes o el segundo (detrás de uno de acetato de celulosa) si atendemos a los síntomas reseñados por el personal de diálisis.

En dos estudios recientemente publicados no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de sintomatología intradiálisis entre pacientes tratados con membranas celulósicas o membranas sintéticas. En el estudio europeo (Bergamo Collaborative Dialysis Study Group) se comparaban pacientes tratados con dializadores de pequeña superficie (1 m²), en un caso de Cuprophan y en el otro de polisulfona. En el estudio americano (randomizado, prospectivo y cruzado) se trataba de dializadores de mayor superficie (1.6 m²), en un caso de Cuprophan y en el otro de AN69. En ambos casos se concluía que el empleo de membranas "más biocompatibles" no ofrece ninguna ventaja sobre el uso de Cuprophan en lo que se refiere a la reducción de las complicaciones agudas intradiálisis.

Morbilidad a largo plazo y mortalidad

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

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

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

Definición de biocompatibilidad

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

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

CONSIDERACION FINAL

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

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

Otros factores, aún no estudiados en diálisis, podrían tener efecto sobre la morbi-mortalidad de los pacientes. Así, en un estudio prospectivo de 5.030 pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos de 13 hospitales de EEUU de nivel terciario, los pacientes se estratificaron según el riesgo individual de muerte usando el diagnóstico, las indicaciones de tratamiento y el sistema APACHE II. A continuación se compararon las tasas de mortalidad real y predicha usando los resultados de grupo como estándar. Un hospital alcanzó resultados significativamente mejores (69 muertes predichas y 41 reales); otro hospital tuvo resultados significativamente peores con un 58% de mortalidad mayor de la esperada. Estas diferencias, que se mantuvieron para diagnósticos específicos y en enfermos médicos y quirúrgicos, estaban más relacionados con la interacción y coordinación entre los diferentes miembros de la Unidad que con la estructura administrativa, la cantidad y tipo de técnicas y tratamientos especializados empleados o el tipo de hospital.

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

BIBLIOGRAFIA

- 1) "Annual Report on Management of Renal Failure in Europe, XXV, 1994". XXXII Congreso de la EDTA. Atenas. 1995.

- 2) "Morbidity and mortality of renal dialysis: An NIH Consensus Conference Statement". Ann Intern Med. 121:62-70. 1994.
- 3) "Oxford Textbook of Clinical Nephrology". 1ª Edition (S. Cameron, A.M. Davison, J-P Grünfeld)
- 4) Barrio V, Orte L, y Tejedor A. Comité de registro de la SEN. "Registro Nacional de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología. Informe 1992". Nefrología. 15:233- 244.1995.
- 5) Barth RH. "Dialysis by the numbers: the false promise of Kt/V". Seminars in Dialysis. vol.2, nº 4:207-212. 1989.
- 6) Bergamo Collaborative Dialysis Study Group. "Acute intradialytic well-being: Results of a clinical trial comparing polisulfone with cuprophane". Kidney Int. 40:714-719. 1991.
- 7) Bergström JL, Wehle B. "Clinical implications of middle and larger molecules". Páginas 204-234. En "Clinical Dialysis". 3ª Edición (A.R. Nissenson, R.N. Fine y D.E. Gentile). Prentice-Hall International, Inc.. 1995.
- 8) Bommer J. "Medical complications of the long-term dialysis patient". Páginas 1436-1458. En Bonomini V, Coli L, Feliangeli G, Nanni Costa A, Scolari MP. "Long-term comparative evaluation of synthetic and cellulosic membranes in dialysis". Int J Artif Organs. 17:392-398. 1994.
- 9) Capelli JP, Kushner H, Camiscioli T, Chen S, Stucio-White N. "Factors affecting survival of hemodialysis patients utilizing urea kinetic modelling. A critical appraisal of shortening dialysis times". Am J Nephrol. 12:212-223. 1992.

- 10) Collins AJ, Keshaviah PR. "High-efficiency, high-flux therapies in clinical dialysis". Páginas 848-863. En "Clinical Dialysis". 3ª Edición (A.R. Nissenson, R.N. Fine y D.E. Gentile). Prentice-Hall International, Inc.. 1995.
- 11) Collins DM, Lambert MB, Tannenbaum JS, Oliverio M, Schwab SJ. "Tolerance of hemodialysis: a randomised prospective trial of high-flux versus conventional high-efficiency hemodialysis". J Am Soc Nephrol. 4:148-154. 1993.
- 12) Cheung AK "Quantitation of Dialysis. The importance of membrane and middle molecules". Blood Purif. 12:42-53. 1994.
- 13) Cheung AK. "Biocompatibility of dialysis membrane: practical considerations". Nephrol Dial Transplant. 9 (suppl.):139-149. 1994.
- 14) Christensen AJ, Wiebe JS, Smith TW, Turner CW. "Predictors of survival among hemodialysis patients: effect of perceived family support". Health Psychology. 13:521-525. 1994.
- 15) Kerr, E. Ritz). Oxford University Press. 1992.
- 16) de Francisco ALM, Lorenzo V (Editores especiales). "La Diálisis de los 90". Nefrología. 10 (supl.3). 1990.
- 17) Drukker W. "Haemodialysis: a historical review". Páginas 20-86. En "Replacement of Renal Function by Dialysis. A textbook of dialysis". 3ª Edición (J.F. Maher). Kluwer Academic Publishers. 1989.
- 18) Grupo Cooperativo Español de Diálisis Adecuada. "Evaluación de los parámetros de diálisis adecuada en hemodiálisis y en tres diferentes técnicas de hemodiafiltración". Nefrología. 14:482-488. 1994.

- 19) Held PJ, Carroll CE, Liska DW, Turenne NM, Port FK. "Hemodialysis therapy in the United States: what is the dose and does it matter?". *Am J Kidney Dis.* 24:974-980. 1994.
- 20) 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.
- 21) Husebye DG, Westlie L, Styrvokk TJ, Kjellstrand CM. "Psychological, social, and somatic prognostic indicators in old patients undergoing long-term dialysis". *Arch Intern Med.* 147:1921-1924. 1987.
- 22) Keane WF, Collins AJ. "Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis". *Am J Kidney Dis.* 24:1010-1018. 1994.
- 23) Keshaviah P, Collins A, Henderson LW, Lindsay RM, Lundin III AP. "Hemodialysis: how much is enough?". *Seminars in Dialysis.* Vol.1, nº1:3-12. 1988.
- 24) Klinkmann H (Editor). "International Cooperative Biocompatibility Study". *Nephrol Dial Transplant.* 8 (suppl.2). 1993.
- 25) Knaus WA. "An evaluation of outcome from intensive care in major medical centres". *N Engl J Med.* 104:410-418. 1986.
- 26) Marcen R. (Editor especial). "Nutrición en Diálisis". *Nefrología.* 14 (supl.2). 1994.
- 27) May RC, y Mitch WE. "Pathophysiology of Uremia". Páginas 2148-2169. En "The Kidney". 5ª Edición (B.M. Brenner). W.B. Saunders Company. 1995.
- 28) McBride P. "The development of hemodialysis and peritoneal dialysis". Páginas 1-25. En "Clinical Dialysis". 3ª Edición (A.R. Nissenson, R.N. Fine y D.E. Gentile). Prentice-Hall International, Inc.. 1995.

- 29) Parker III TF. "Role of dialysis dose on morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients". Am J Kidney Dis. 24:981-989. 1994.
- 30) Ritz E, Wiecek A, Rambašek M. "Cardiovascular death in patients with end-stage renal failure; strategies for prevention". Nephrol Dial Transplant. 9 (suppl.):120-128. 1994.
- 31) The Renal Association. "Treatment of adult patients with renal failure. Recommended standards and audit measures". April 1995.
- 32) von Sengbush G, Bowry S, Vienken J. "Focusing on membranes". Artif Organs. 17:244-253. 1993.

CAPITULO II

MORBILIDAD ASOCIADA A LA DIALISIS

A. Martín-Malo

1 DESCRIPCION GENERAL DE LOS CUADROS CLINICOS

El lograr un alto grado de biocompatibilidad del procedimiento de diálisis puede ser fundamental para evitar la aparición de complicaciones a corto y a largo plazo. Sin embargo, la relevancia clínica que pueda tener el empleo de membranas de alta biocompatibilidad en los pacientes urémicos tratados con hemodiálisis (HD), es todavía un tema controvertido.

1.1. INTRADIALISIS: INTOLERANCIA

En lo que respecta a las alteraciones directamente relacionadas con el procedimiento de la HD, hay que citar entre otras y por orden de frecuencia: 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 principal complicación aguda durante la HD es la inestabilidad cardiovascular, que se manifiesta por una alta incidencia de hipotensión arterial sintomática. La etiología de esta hipotensión es multifactorial: excesivo grado de ultrafiltración, acetato, cebado sanguíneo del circuito de circulación extracorpórea, descenso de la osmolalidad plasmática, presencia de neuropatía autónoma, anemia, uso concomitante de medicación antihipertensiva, etc. Pero de todos estos, hay que 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 ultrafiltración,

que origina una pérdida demasiado rápida de sodio y agua que impide la normal repleción de líquido del espacio extra al intravascular. Esta brusca depleción de líquido, produce una hipovolemia aguda que se manifiesta, por un descenso de la tensión arterial que se suele asociar con cefaleas, mareos, náuseas, vómitos y calambres musculares. En algunas ocasiones, cuando la hipotensión arterial es muy severa, puede aparecer pérdida de conciencia y convulsiones. El tratamiento consiste en la administración intravenosa rápida de solución salina isotónica. En casos muy concretos, pudiera estar indicada la infusión de ampollas de cloruro sódico hipertónico o expansores plasmáticos.

Actualmente, uno de los objetivos primordiales es utilizar alternativas a la HD convencional que disminuyan la incidencia de hipotensión arterial durante la diálisis. La introducción de los controles volumétricos dentro de los monitores de diálisis, ha permitido mantener constante la tasa de ultrafiltración y ha reducido espectacularmente la aparición de hipotensión arterial sintomática. Por otra parte, el cambio de acetato por bicarbonato como alcalinizante en el líquido de diálisis, mejora la estabilidad cardiovascular, disminuyendo la frecuencia de episodios de hipotensión y la sintomatología intradiálisis anteriormente descrita. La "diálisis secuencial", ultrafiltración aislada seguida de diálisis sin ultrafiltración, que separa los dos procesos físicos de la diálisis, la convención de la difusión, consigue alcanzar una mejor tolerancia hemodinámica. El grado de intolerancia se aminora cuando se emplea un líquido de diálisis con una concentración de sodio igual o superior a la del plasma. En este sentido, se han utilizado líquidos de diálisis con alto contenido de sodio, que mejoran la estabilidad hemodinámica durante la diálisis, pero cuyos efectos a largo plazo no han sido aún adecuadamente estudiados, como son un incremento de la sed con excesiva ganancia de peso interdiálisis e hipertensión.

Más del 80% del volumen sanguíneo total está en el territorio venoso, por tanto modificaciones en la capacitancia venosa pueden causar disminución del gasto cardíaco e hipotensión. Los lechos esplácnico y cutáneo tienen una gran importancia en la redistribución sanguínea del organismo. Una disminución de la resistencia arteriolar incrementa la transmisión de presión arterial a las venas, que se distienden y

secuestran gran cantidad de sangre en el espacio venoso. Este fenómeno, carece de importancia en sujetos euvolémicos, sin embargo, en los pacientes con hipovolemia este secuestro de sangre induce la aparición de hipotensión arterial. Por tanto, es fácil de entender que cualquier factor que favorezca la vasodilatación en una situación de hipovolemia puede tener graves consecuencias hemodinámicas. En este sentido, se ha observado que el descenso de la temperatura del líquido de diálisis a 34-36°C puede reducir la incidencia de hipotensión, probablemente, por evitar el efecto vasodilatador inducido por la temperatura habitualmente utilizada de 37-37.5°C. Otro factor a tener en cuenta es la aparición de intolerancia a la diálisis asociada a la ingesta de alimentos. La ingesta alimenticia causa disminución de la resistencia vascular en ciertas áreas, especialmente en el lecho esplácnico, este "efecto de la ingesta" tiene lugar aproximadamente a las 2 horas de la toma de alimento. Es aconsejable que los pacientes que presentan tendencia a la hipotensión no ingieran nada justo antes o durante el procedimiento de diálisis, a excepción de café que tiene un efecto beneficioso sobre el mantenimiento de la tensión arterial, por su acción sobre la liberación de adenosina. La adenosina bloquea la liberación de norepinefrina de las terminaciones simpáticas.

Existe gran especulación sobre el papel que puede jugar la composición de la membrana en la intolerancia de la diálisis. Se ha descrito que los pacientes dializados con membranas bioincompatibles, del tipo del cuprofán (CU), debido a la activación del complemento y la secreción de citoquinas, pueden presentar mayor cantidad de episodios de hipotensión que los tratados con membranas más biocompatibles. Se ha publicado que las diálisis con membranas de AN 69 mejoraban la tolerancia a la diálisis en comparación con las membranas de CU. 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.

Además de las complicaciones citadas, se pueden observar otro tipo de alteraciones agudas durante el procedimiento dialítico, como son: reacciones anafilactoides, broncoespasmo, hipertensión pulmonar y otros problemas relacionados con la activación del complemento inducido por la membrana del dializador, que provoca la aparición de una leucopenia severa transitoria e hipoxemia, durante los primeros minutos de la diálisis. 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. En los últimos años, las membranas sintéticas se han visto implicadas en manifestaciones agudas de bioincompatibilidad. Se ha objetivado una mayor incidencia de reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de AN 69 tratados con inhibidores de la enzima convertasa, probablemente debido a la acumulación de bradiquininas.

La heparina es el anticoagulante habitualmente utilizado para evitar la coagulación del circuito extracorpóreo. El uso mantenido de la heparina puede dar lugar a complicaciones como el hematoma subdural y la hemorragia sistémica, preferentemente gastrointestinal, pericárdica, pleural y retroperitoneal. Se ha descrito que algunos dializadores, precisan menos dosis de heparina, por lo que potencialmente se podrían reducir parte de las complicaciones atribuidas a la anticoagulación.

En un estudio ciego cruzado se observó que las diálisis con membranas de acetato de celulosa presentaban unos índices de prurito, de fatiga y de bienestar más favorables que las realizadas con CU.

1.2 INTERDIALISIS: CUADROS A CORTO Y LARGO PLAZO:

En la última década han sido múltiples los trabajos que han descrito los complejos mecanismos que tienen lugar en la interacción de la sangre con el material utilizado en la circulación extracorpórea. Sin embargo, no se debe basar el concepto de biocompatibilidad únicamente en las reacciones agudas que se producen durante la sesión de diálisis, sino también en las complicaciones que pueden aparecer a largo

plazo. En definitiva, la utilización de productos más biocompatibles tiene como objetivo fundamental el disminuir la tasa de morbilidad y mortalidad de los pacientes urémicos en tratamiento sustitutivo con diálisis. En el momento presente, aún no se ha logrado producir el material ideal para el empleo en diálisis, las membranas consideradas de mayor biocompatibilidad no cumplen los requisitos idóneos requeridos y son biológicamente menos compatibles que la célula endotelial.

1.2.1. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

En la insuficiencia renal crónica el riñón fracasa como órgano excretor y también como órgano endocrino. Se han descrito multitud de trastornos hormonales y metabólicos relacionados con la uremia.

Alteraciones del Metabolismo Calcio-Fósforo.- En la uremia existe una retención de fósforo que asociada a 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, 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 hiperfosforemia, es uno de los factores fundamentales que condicionan el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario, ya que disminuye la concentración de calcio plasmático y la producción de calcitriol, ambos factores incrementan la secreción de PTH. Por tanto, la corrección de la hiperfosforemia es esencial, para intentar al menos parcialmente revertir estas alteraciones. Es prácticamente imposible hacer una estricta restricción dietética de fósforo, aunque si es aconsejable evitar ciertos productos alimenticios con alto contenido en este elemento, limitando la ingesta a un máximo teórico de 800 mg/día. En la mayoría de los casos, esta medida de forma aislada es ineficaz. Para contrarrestar esta hiperfosforemia se han utilizado los geles de hidróxido de aluminio por vía oral, por su gran capacidad para ligar el fósforo a nivel

intestinal, disminuyendo por tanto su absorción. El acumulo de este elemento dio lugar a la aparición de una nueva enfermedad, la intoxicación por aluminio, cuyas manifestaciones más graves son osteomalacia invalidante, anemia severa y demencia, pudiendo llegar a ser letal si no se detiene su evolución. Afortunadamente, ésta enfermedad ha desaparecido prácticamente al eliminarse su contaminación a través del líquido de diálisis, tratando previamente el agua con osmosis inversa, y al suprimir la utilización de los compuestos de aluminio como ligandos del fósforo.

Una buena alternativa terapéutica, para la hiperfosforemia que presentan los enfermos urémicos y evitar la toxicidad del aluminio, es el empleo de carbonato cálcico y el acetato cálcico, como ligandos del fósforo a nivel intestinal y que además tienen la ventaja de corregir la hipocalcemia. El principal inconveniente de estos compuestos son las alteraciones gastrointestinales y la tendencia a la hipercalcemia.

Un gran porcentaje de estos pacientes requiere tratamiento con suplementos de calcio y/o metabolitos activos de la vitamina D, 1,25-(OH)₂ D₃ (calcitriol) o 1- α -(OH) D₃, por vía oral o intravenosa en forma de "bolus" de 1-3 μ g. al final de cada sesión de diálisis. El calcitriol incrementa la absorción intestinal de calcio y fósforo, y frena la producción de PTH al inhibir la síntesis del RNAm de la PTH en las paratiroides, jugando un papel fundamental en el control del hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, antes de iniciar este tratamiento, hay que controlar estrechamente la hiperfosforemia. El control del producto calcio-fósforo es esencial para evitar las calcificaciones extrarticulares, debiéndose mantener por debajo de 60-65.

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, permiten una mayor tasa de eliminación de fósforo.

Alteraciones Hormonales.- Hay que mencionar otro tipo de alteraciones hormonales, como son la disfunción sexual (disminución de la libido, ginecomastia, impotencia, esterilidad y trastornos menstruales), la alteración hidrocarbonada y la

arteriosclerosis acelerada por alteración de las lipoproteinlipasas. Recientemente, se ha empezado a utilizar la hormona de crecimiento humana recombinante en los niños urémicos para intentar lograr un adecuado desarrollo estatural-ponderal. 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.

El espectro de actividades biológicas de la IL-1 es amplísimo. La IL-1 puede inducir la aparición de fiebre mediante la producción de prostaglandina E₂, y pudiera ser responsable del incremento de la temperatura corporal observada en muchos pacientes durante y tras la sesión de HD. Por otra parte, la generación cerebral de PGE₂ puede producir laxitud y cefalea, dos síntomas frecuentemente referidos por los pacientes, en el período postdiálisis. La IL-1 reduce el apetito, lo que puede contribuir a la aparición de anorexia e incrementa la proteólisis muscular. Este incremento del catabolismo proteico se ha relacionado con la degranulación neutrófila y se ha observado que puede ser minimizado con la administración de indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Esta citoquina estimula la producción de prostaciclina (PGI₂) de las células endoteliales y teóricamente puede inducir hipotensión arterial. La IL-1 inhibe la actividad de la lipoprotein-lipasa y por tanto afectar el metabolismo lipídico, además favorece la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales y estimula la proliferación de las células del músculo liso, lo que puede predisponer a los pacientes a una aterosclerosis prematura.

Anemia.- Un apartado especial merece ser dedicado a la anemia microcítica y normocrómica que se describe en la uremia, cuyo origen parece estar relacionado con un déficit en la secreción de eritropoyetina. Esta anemia es muy severa en la mayor parte de los pacientes y requiere transfusiones periódicas, con los consiguientes riesgos que esto conlleva. Entre los que destacan la transmisión de infecciones por el virus de la hepatitis B, hepatitis C (la más frecuente actualmente) y HIV, y el acumulo de hierro en los tejidos que puede conducir a la aparición de hemosiderosis y hemocromatosis. Además, el uso indiscriminado de las transfusiones puede sensibilizar

a los pacientes en lista de espera para trasplante renal, favoreciendo la formación de anticuerpos citotóxicos.

En el momento presente el tratamiento de elección es la eritropoyetina humana recombinante. El objetivo de esta terapéutica es alcanzar un adecuado nivel de hemoglobina que mejore la calidad de vida, evite la sintomatología derivada de la anemia y permita erradicar la necesidad transfusional. Los efectos secundarios más importantes de esta droga son la hipertensión arterial severa y las alteraciones de la coagulación, habiéndose observado una mayor incidencia de trombosis de las fístulas, principalmente en los pacientes que tienen injertos sintéticos.

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 malondialdehído de los glóbulos rojos tiende a incrementar con el cuprofán y descende 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.

Alteraciones de la Coagulación-Fibrinólisis.- La activación de la vía intrínseca de la coagulación, representada fundamentalmente por el factor XII (Hageman), kininógeno de alto peso molecular (HWMK), prekalicreína y factor XI, se produce durante la interacción de la sangre con la membrana de diálisis. Inicialmente, se produce el factor XIIIa, subsecuentemente la pre-kalicreína es dividida y la proteasa activa la kalicreína, un potente vasodilatador. La kalicreína actúa sobre el HWMK e induce la generación de la bradiquinina, un péptido vasoactivo. Este proceso se produce preferentemente con las membranas cargadas negativamente, este hecho puede ser de vital importancia en la inducción de reacciones anafilactoides con este tipo de dializadores. La activación de la fase de contacto no solo genera quininas, también activa el sistema de la coagulación a través del factor XIa. 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.

El sistema fibrinolítico induce la degradación de los coágulos de fibrina polimerizada, mediante la plasmina, una proteasa que generalmente circula en forma de precursor inactivo, el plasminógeno. El activador tisular del plasminógeno (t-PA), presente en muchos tipos de células, incluyendo las endoteliales, está considerado, el principal activador de la fibrinólisis. 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. La generación de t-PA Ag durante la diálisis con membranas celulósicas aparte de demostrar una mayor activación de la fibrinólisis sugiere un mayor grado de injuria tisular. El potencial efecto deletéreo de una transitoria activación del t-PA Ag tres veces por semana está actualmente sometido a gran controversia.

Amiloidosis asociada a la diálisis.- En la década de los ochenta se ha descrito un tipo de amiloidosis asociada a la diálisis 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. Ocasionalmente, puede afectar también a corazón, intestino y grandes vasos sanguíneos. El precursor plasmático es la β -2-microglobulina y el material es rojo Congo positivo, y cumple todos los criterios histológicos típicos de la amiloidosis, con presencia de β -2-microglobulina en las fibrillas de amiloide. La prevalencia de esta invalidante complicación se correlaciona

directamente con el tiempo de tratamiento con HD, iniciando su aparición a partir de los 3-5 años y afectando a casi el 100% de los pacientes transcurridos 18-20 años. Recientemente, se ha descrito la aparición de este tipo de amiloidosis incluso en el período de pre-diálisis. El trasplante renal funcionando parece detener su evolución, aunque no se sabe si puede regresar tras dicha terapia. Se ha recomendado el uso de membranas de alta permeabilidad para incrementar el aclaramiento de β -2-microglobulina durante la diálisis, sin que se haya podido establecer una estrecha correlación entre niveles séricos de β -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.

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.

La estimulación de linfocitos T por antígenos en presencia de IL-1, induce la producción de IL-2 y la expresión de sus receptores (IL-2R) sobre las superficies celulares. Después de su liberación por la célula, la IL-2 se liga a la superficie IL-2R, como parte de un sistema autocrino. Esta interacción ligando receptor provoca una proliferación de células T. Los T "*helper*" activados mediatizan la maduración de los linfocitos B y la activación de las células T citotóxicas, monocitos, "*natural killer*" y precursores hematopoyéticos. En un trabajo reciente, se ha demostrado un incremento de IL-2R sobre la superficie de los linfocitos T durante la HD. Estudios posteriores

objetivaron que la expresión de IL-2R sobre los linfocitos estaba influenciado por la membrana de diálisis empleada. La preactivación crónica de las células T puede conducir a una respuesta anómala de estas células T a los estímulos de defensa del organismo, este efecto puede ser uno de los mecanismos causantes del estado de inmunodeficiencia que presentan los enfermos en HD.

El TNF es otra citoquina producida por los monocitos. Al igual que la IL-1, la endotoxina es uno de los factores más potentes para estimular la producción de esta citoquina. El TNF actúa de forma sinérgica con la IL-1 en una gran variedad de respuestas biológicas y se ha relacionado a estas dos citoquinas como mediadores de algunas complicaciones a largo plazo que presentan los pacientes urémicos, al haberse detectado niveles circulantes elevados. Se ha documentado un incremento de la concentración de TNF-alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica sin estar tratados con diálisis, sugiriendo que esta elevación de esta citoquina pudiera estar más en relación con la uremia.

Se ha observado que ambos tipos de membrana, bioincompatibles (CU) y biocompatibles (PAN) inducen transcripción, síntesis y liberación de IL-1 por células P388D, independientemente de la activación del complemento, de la subsecuente interacción celular, de la exposición a endotoxinas y de los constituyentes del líquido de diálisis. Sin embargo, se objetivó que la rápida adsorción de IL-1 producida en la membrana de PAN era capaz de prevenir la detección de niveles circulantes elevados de esta citoquina, documentándose exclusivamente un mínimo incremento en las líneas del dializador. 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 adsorción que de la inducción. En cualquier caso, estos datos sugieren que la biocompatibilidad puede tener un efecto sobre la inmunidad celular, y por tanto influir en la morbi-mortalidad de los pacientes en diálisis.

Obviamente, las membranas más biocompatibles alteran en menor proporción los factores previamente mencionados y teóricamente deben producir menos complicaciones a largo plazo. Además, el tipo de membrana puede influir sobre la

función de los granulocitos, tales como la fagocitosis, la adhesión y producción de radicales de oxígeno. 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 urémicos en HD son las complicaciones cardiovasculares. Uno de los factores etiológicos determinantes son las anomalías lipídicas asociadas a la uremia, representadas primordialmente por una elevación de los triglicéridos y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Es interesante resaltar que algunos trabajos recientes, han puesto de manifiesto 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 si es eliminada con dializadores de alta permeabilidad. Si este hecho puede tener repercusiones a largo plazo no se conoce aún, si se confirmase este hallazgo se podría disminuir la morbi-mortalidad relacionada con la aterosclerosis.

2. FACTORES DE RIESGO

La tasa de mortalidad anual de los pacientes en HD está alrededor del 8-10% en España y la C.E.E., siendo más elevada en los EEUU que es de aproximadamente del 18%. De acuerdo con las últimas estadísticas, la mortalidad del tratamiento integrado de la insuficiencia renal crónica está por debajo del 5% anual, en pacientes menores de 45 años. En lo que respecta a la HD, la supervivencia actuarial a los 5 años es de un 69%. La tasa de mortalidad se incrementa proporcionalmente con la edad del paciente, aunque datos recientes resaltan un incremento de la supervivencia en enfermos con una edad superior a los 70 años. La principal causa de mortalidad en los pacientes en HD, son las enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Este porcentaje es más elevado en los pacientes de mayor edad, con antecedentes de hipertensión y arteriosclerosis, que está íntimamente relacionada con las calcificaciones vasculares inducidas por la hiperlipemia y el hiperparatiroidismo

secundario que presentan estos enfermos. En segundo lugar están las infecciones, y en menor proporción, las hepatopatías y las alteraciones gastrointestinales.

Entre los factores de riesgo están: la edad; el sexo masculino; la raza negra; el tiempo de estancia en diálisis; la dosis de diálisis; factores nutricionales determinados por la albúmina, el colesterol y la creatinina séricos; y las complicaciones asociadas como son la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares

En estos momentos el Estudio Cooperativo Español de Diálisis Adecuada está estudiando el papel que pueden jugar los diferentes tipos de membranas sobre la morbi-mortalidad de los pacientes. Estudios previos, han observado una menor tasa de hospitalización en los pacientes dializados con AN 69 que en los tratados con CU, sin que se pudieran documentar diferencias en la tasa de mortalidad.

3. PERSPECTIVAS FUTURAS

En resumen, aunque se ha acumulado multitud de información científica, sobre los efectos agudos inducidos por el contacto de la sangre con el material de diálisis, tales como aparición de neutropenia, activación del sistema del complemento con generación de anafilatoxinas, activación del sistema de coagulación y fibrinólisis, activación celular con liberación de citoquinas, etc. Aún no están bien establecidas, las repercusiones que esta estimulación puede ejercer a largo plazo. En los últimos años, se han empezado a describir efectos deletéreos potencialmente atribuibles al uso de membranas bioincompatibles, como son la amiloidosis de la diálisis, y una mayor tasa de morbilidad y mortalidad con este tipo de dializadores, que pudiera estar relacionado con la activación crónica del complemento y liberación de citoquinas, que a su vez, pudieran ser responsables de la injuria tisular. Aunque no se puede olvidar, que las membranas más biocompatibles presentan una mayor permeabilidad, y por tanto, varias de estas ventajas, pueden ser consecuencia de un mayor aclaramiento y de un menor catabolismo proteico. Cuando se habla del futuro de la HD, parece aconsejable utilizar bicarbonato como alcalinizante, extremando las medidas de esterilización, evitando la retro-filtración y membranas biocompatibles esterilizadas por vapor o

radiación gamma. Evidentemente, la única razón para no utilizar este tipo de membranas es la económica.

BIBLIOGRAFIA

1.-Avram MM, Mittman N, Bonomini L, Chattopadhyay J, Fein P. Markers for survival in dialysis: A seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 26: 209-219, 1995.

2.-Daugirdas JT: The possible effects of dialyzer membrane on morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Suppl 2): 145-149, 1994.

3.-Daugirdas JT, Ing TS (ed). *Handbook of Dialysis*. Little Brown, 1994.

4.-Hakim RM: Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 44: 484-494, 1993.

5.-Hornberger JC, Chernew ME, Petersen J, Garber AM: A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 3: 1227-1237, 1992.

6.-Khan IH, Catto GRD, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 341: 415-418, 1993.

7.-Klinkmann H, Davison AM (eds): *Consensus Conference on Biocompatibility*. *Nephrol Dial Transplant* 9: (Suppl 2): 1-186, 1994.

8.-Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, Orlandini G. The effects of different membranes and dialysis technologies on the treatment tolerance and nutritional parameters of hemodialysed patients. Design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol* 7: 123-129, 1994.

9.-Mailloux LU, Bellucci AG, Napolitano B, Mossey T, Wilkes BM, Bluestone PA. Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989: identification of risk factors for survival. *Clin Nephrol* 42: 127-135, 1994.

10.-Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-1006, 1993.

11.-Port FK: Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 46: 1728-1737, 1994.

12.-Wauters JP. Biocompatibility aspects of chronic hemodialysis and their clinical relevance. *Clin Nephrol* 44 (Suppl 1): S19-S23, 1995.

CAPITULO III

EVOLUCIÓN DE LA TÉCNICA Y DIÁLISIS ADECUADA

J. Botella García

1. EVOLUCIÓN DE LA TÉCNICA

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 mas utilizadas en Europa:

Hemodiálisis convencional: Es la hemodiálisis habitual, en ella se utiliza un dializador de cuprofán, de baja permeabilidad hidráulica, de una superficie inferior a 1.8 m^2 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 solo se utiliza la difusión como mecanismo físico-químico para la extracción de las "toxinas urémicas". En este tipo de diálisis el aclaramiento 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 de 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.

Hemodiálisis de alta eficacia: *En este tipo de depuración sanguínea solo 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 mas*

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" (1).

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.

Hemodiálisis 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 hidráulica y gran capacidad difusiva para las 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 (2).

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.

Hemofiltración: 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 (3).

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.

Hemodiafiltración: 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 (4).

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 mas 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.

Hemodiafiltración "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 (5).

Biofiltración y Biofiltración 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 mejora el equilibrio ácido base, pero tiene una convección no demasiado alta (6).

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 una solución 1/6 molar de bicarbonato (166 mEq/l). Esta técnica no solo tiene unos niveles muy adecuados de convección y difusión sino que, además, controla muy bien el equilibrio ácido base (7).

Hemodiafiltración 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 (8).

Técnica de las Dos Cámaras (PFD simple) y PFD con Carbón: 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 solo convección, con un volumen de 8-10 litros por sesión, y en el segundo, al cual si llega el líquido de diálisis, solo se produce difusión. De esta forma, al realizarse por separado convección y difusión, ambos fenómenos físico-químicos utilizan al máximo su capacidad depuradora (9).

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 (10).

BIBLIOGRAFIA (evolución de la técnica)

1.-Keshaviah P, Collins A.: Rapid high-efficiency bicarbonate hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 32: 177 1986.

2.- Acchiardo S, Burk L, Banister D: IbgH-flux hemodialysis. *Kidney Int.* 31: 226, 1987.

3.-Quelhorst E. Rieger J. Dohr B. Beckmann H. Jacob 1, Kraft B. Metzsch G. Scheler F.: Treatment of chronic uraemia by an ultrafiltration kidney - First clinical experience. *Proc. Dial Transp. Nephrol*, 13: 3 14, 1976.

4.- Leber WW. Witzemann V. Goubeau G.: Simultaneous hemofiltration-hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of the uremic patients. *Clin Nephrol* 9: 115, 1978.

5.- Kerr PB. Argiles A. Flavier JL. Canaud B. Mon CM.: Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int.* 41(4): 103 5, 1992.

6.-Zucchelli P. Santoro A. Raggiotto G.: Biofiltration in uremia: Preliminary observation. *Blood Purif.* 2: 187,1984.

7.-Junco E. Aljama P. Botella J. Martín de Francisco AL. Martín Malo A.: Acetate Free Biofiltration:Spanish Cooperative Study. En: *Blood Purification in Perspective: New insights and future trends*. Editores: NK Man, J Botella, P Zuccheni. ICAOT Press, Cleveland, USA. Vol. 2 pag. 173. 1992.

8.-Von Albertini B. Nfiller JH. Gardner PW, Schinaberg J.: high-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Interti Organs* 3 O: 227, 1984.

9.-Botella J. Ghezzi PM. Sanz Moreno C. Nfilan M. Conz P. la Greca G. Ronco C.: Multicentric study on Paired Filtration Dialysis as short, highly efficient dialysis technique. *Nephrol Dial Transplant*. 6: 715, 1991.

10.-Sanz Moreno C. Botella J.: Hemodiafiltration in Two Chambers without replacement fluid. *Artif Organs* 19: 407, 1995.

2. DIÁLISIS ADECUADA

La definición de "diálisis adecuada" es muy problemática. La palabra "adecuada" viene del latín "adecuare" y quiere decir "igualar", por tanto una diálisis adecuada sería aquella que restituyese los valores normales a los pacientes, pero ¿que valores?, ¿los bioquímicos?, ¿los hematológicos?, ¿los cardiovasculares?, ¿la calidad de vida?, ¿la cantidad de vida?

En este trabajo de forma resumida voy a analizar la adecuación de las diálisis en relación con dos conceptos: a) La depuración de las "toxinas urémicas" y b) la biocompatibilidad.

"DEPURACIÓN DE LAS TOXINAS URÉMICAS"

Modelo Cinético de la Urea (UKM).

Sin duda el estudio mas completo y mas objetivo, en busca de parámetros para cuantificar la diálisis, fue el realizado por el grupo norteamericano "Estudio Cooperativo Nacional de Diálisis" (NCDS). Sargent y Gotch fueron los responsables de desarrollar las bases teóricas del mismo (1).

Estos autores aceptaron la validez de varios conceptos:

a) El organismo es como una maquinaria, en la cual se producen o generan metabolitos, b) estos metabolitos se difunden en un espacio, el agua corporal y c) estas sustancias se eliminan mediante el aclaramiento de los propios riñones y/o del dializador.

En consecuencia la concentración de la toxina urémica en la sangre de los pacientes tenía que ser el resultado de su generación y de su eliminación y ella nos podría servir para conocer si el tratamiento es o no el adecuado.

Concentración media a lo largo del tiempo (TAC)

Este Grupo aceptó que la urea era un buen marcador de las "toxinas urémicas". La urea es un metabolito del catabolismo proteico y, por tanto, nos indica la retención del resto de los catabolitos proteicos, de la producción de ácidos, etc.

Este grupo también pensó que no bastaba una cifra aislada de urea. Evidentemente la cifra de urea está cambiando constantemente, tiene un pico antes de la diálisis y un mínimo inmediatamente después de la misma. Además la cifra de urea mas elevada es la de después del fin de semana, cuando han transcurrido 72 horas sin diálisis. La del viernes o el sábado es la mas baja y la del miércoles o jueves tiene una cifra intermedia.

Por esta razón, el Grupo Americano pensó que, quizá, lo mas correcto era calcular la concentración media de urea a lo largo de la semana, para lo cual desarrollaron la siguiente ecuación, en la cual tienen en cuenta las concentración de la urea, o BUN, en media de la semana, comienzo C1, final C2 y comienzo de la diálisis siguiente C3; igualmente tienen en cuenta el tiempo total transcurrido en ambos intervalos, durante y entre las diálisis.

$$\text{TAC} = \frac{[(C1+C2)t + (C2+C3)T]}{[(t+T) \cdot 2]}$$

(C = concentración de BUN mg/dl, 1 = Comienzo HD, 2 = Final HD, 3 = Comienzo siguiente HD, t = t HD (min), T = t interdiálisis (min).)

Algunos autores consideran que las concentraciones de comienzo y final de todas las diálisis son muy semejantes y que, por tanto, se puede utilizar una fórmula mas sencilla en la cual se calcula la media aritmética de la concentración pre y post- diálisis:

$$\text{TAC} = (C1+C2)/2$$

Veamos un ejemplo.

$$C1 = 100, C2 = 40, C3 = 90, t = 240, T = 2640$$

$$[(100+40)240 + (40+90)2640]/[(240+2640) \cdot 2]$$

$$(33600 + 343200) / 5760 = 65.4$$

$$(100 + 40) / 2 = 70$$

Tasa de catabolismo proteico o "Protein catabolic rate" (PCR).

Estos mismos autores comprendieron que si la concentración en sangre dependía de dos factores: producción y eliminación, no se podía juzgar sobre lo adecuado de las cifras de concentración de la urea, si no se tenía en cuenta, al menos, uno de estos dos parámetros. El primer parámetro que analizaron fue la producción del Nitrógeno Ureico o, lo que es lo mismo, la tasa o "rate" del catabolismo proteico.

En una persona en situación estable, no en situación catabólica, la producción diaria de Nitrógeno Ureico, es decir de BUN, representa la ingesta proteica y su posterior catabolismo. En un paciente en diálisis el catabolismo proteico, o la ingesta proteica, se puede medir por las variaciones del BUN en sangre entre diálisis y diálisis.

Para calcular este dato Gotch se sirvió de las siguientes fórmulas:

La Generación de la urea se calcula mediante el aumento de la concentración de la urea en sangre entre dos diálisis, multiplicado por el volumen de distribución de la urea y dividido por el tiempo transcurrido entre las dos diálisis:

$$\text{G} = [(C3-C2)V]/2646.$$

En esta fórmula se expresa el BUN en g/l.

Conociendo la Generación, el PCR se calcula por la siguiente fórmula:

$$\text{PCR} = (9.35 \cdot G) + (0.00028 \cdot V)$$

Combinando ambas fórmulas, y substituyendo G, se obtiene:

$$\text{PCR} = [0.0035 \cdot (C3-C2) \cdot V] + (0.00028 \cdot V)$$

Si queremos normalizar el PCR (nPCR o pcr) en relación al peso corporal, el PCR se debe dividir por el peso, pero el peso es igual al Volumen dividido por 0.58:

$$\text{nPCR} = \text{PCR}/(V / 0.58) = 0.58 (\text{PCR} / V)$$

En esta fórmula se expresa V en litros y el agua corporal el 58% del peso corporal.

Si se combinan las dos últimas ecuaciones tendremos:

$$\text{nPCR} = 2.03 (C3-C2) + 0.16, \text{ g/kg-día}$$

Este concepto, y esta fórmula, nPCR, sigue siendo fundamental para cuantificar e interpretar la adecuación de nuestra terapéutica.

Con estas herramientas, el TAC y el nPCR, el grupo norteamericano (NCDS) llegó inicialmente a la conclusión de que la diálisis adecuada, la cual evita una morbilidad importante, necesita un TAC no superior a 70 mg/dl y, simultáneamente, un nPCR no inferior a 1.0 g/kg-día.

Los mismos autores de la filosofía de este estudio, Sargent y Gotch, analizaron mas tarde (1985) sus propios datos y cargaron el acento en la dosis de diálisis (2).

Dosis de diálisis o Kt/V.

Este concepto es fácil de entender. En él se calcula la proporción entre el Volumen (V) que debe ser depurado, es decir, el volumen de distribución de la urea, y el Aclaramiento Total (Kt) de cada sesión de diálisis.

En cada sesión de diálisis se debería depurar la totalidad de la urea acumulada, por tanto se debería depurar la totalidad del volumen de distribución de la urea. Es decir, la cantidad de "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. Se debe recordar que el "Aclaramiento Total de Diálisis" es igual al aclaramiento del dializador multiplicado por el tiempo de diálisis y, por consiguiente, Kt/V quiere decir, Aclaramiento del dializador multiplicado por el tiempo de diálisis y dividido por el Volumen de distribución de la urea.

Quizá un ejemplo termine de precisar este concepto. Si aceptamos que el 58% del peso corporal de una persona es agua, y que este agua representa el volumen de distribución de la urea, entonces una persona de 70 kg. tiene, aproximadamente, 40.600 ml de agua a depurar, o espacio de distribución de la urea. Si el aclaramiento del dializador es de 170 ml/min, necesitaremos cuatro horas, 240 minutos, para depurar 40.800 ml ($170 \cdot 240 = 40.800$).

El cociente, o proporción, entre Volumen y Aclaramiento ($40.800/40.600 = 1.005$) es 1.0. En esta fórmula, Kt/V, K es el Aclaramiento del dializador, en ml/min; t es el tiempo de diálisis, en min; y V es el Volumen de agua corporal, en ml.

El problema de este concepto se plantea cuando se pretende llevarlo a la práctica. ¿cómo medir K?, ¿cómo medir V?, ¿cómo medir t?.

El Grupo Americano (NCDS) para calcular los valores de V y G recurrieron a un procedimiento muy sofisticado, de dos ecuaciones con dos incógnitas, en las cuales las incógnitas eran: V (Volumen de distribución de la urea) y G (Generación

de la urea). Mediante un ordenador, y por pasos iterativos, se hallaban ambos incógnitas (V y G).

Las fórmulas descritas por Gotch fueron las siguientes:

$$G = Kr [(C3-C2) \cdot \exp(-Kr \cdot T/V)] / [1 - \exp(-Kr \cdot T/V)]$$
$$V = (-KT \cdot T) / \ln [(C2-G/KT) / (C1-G/KT)]$$

Kr = aclaramiento residual, T = tiempo interdiálisis, KT = aclaramiento total, residual mas dializador.

Evidentemente esta fórmula es muy compleja y necesita un ordenador o una calculadora programable; además esta fórmula comete, de base, dos errores, por un lado acepta que el aclaramiento del dializador, dato proporcionado por la Industria con cálculos "in vitro", son válidos "in vivo"; por otro lado acepta que el flujo sanguíneo, del paciente al dializador, se mantiene constante durante toda la sesión de diálisis. Por esta razón se han desarrollado múltiples fórmulas que, por un lado, fueran mas sencillas y, por otro lado, fuesen mas fiables al utilizar solo valores reales, obtenidos por nosotros en cada sesión de diálisis, los BUN pre y post- diálisis. Además no incluirían en sus datos el valor teórico de K.

Las primeras fórmulas consideraban que el volumen de distribución de la urea variaba durante la diálisis, disminuía por efecto de la ultrafiltración, y que durante el tiempo de la hemodiálisis se estaba generando urea. Según Daugirdas se podría usar una de estas dos fórmulas; en ambas se utiliza el logaritmo natural del cociente de ambas concentraciones, final y comienzo. A este cociente se le resta la urea generada durante la sesión de diálisis y la contracción del volumen de distribución de la urea que produce la ultrafiltración:

$$Kt/V = - \ln [(C2/C1) - 0.008t - (UF/V)], \text{ o}$$
$$Kt/V = - \ln [(C2/C1) - 0.03 - (UF/V)]$$

Otros autores han aconsejado la utilización de una fórmula mas simple. Por un lado, los dos últimos términos de la ecuación (0.03 y UF/V), son tan pequeños que pueden ser despreciados y, por otro, cambiar el orden de numerador y denominador, con lo cual obtenemos el mismo valor pero en positivo, esto nos permite eliminar el signo negativo del ln (3). De esta manera la fórmula quedaría simplificada de la siguiente forma:

$$\mathbf{Kt/V = \ln (C1/C2)}.$$

Para algunos autores esta fórmula todavía presenta el inconveniente de utilizar logaritmos neperianos y, por tanto, necesitar una calculadora que realice este tipo de operaciones. Por este motivo han estudiado dos conceptos muy similares, la Proporción de la Reducción de Urea (URR) y el Porcentaje de Reducción de la Urea (PRU), obtenidos en las sesión de diálisis. Al estudiar la correlación de los datos obtenidos con estos dos parámetros (URR y PRU) y el Kt/V obtenido mediante el Logaritmo natural, se obtienen estas dos fórmulas, en las cuales tanto la URR como el PRU se multiplica por una constante y se resta el valor del punto donde la recta corta la línea de las abscisas (4).

Las dos fórmulas son muy semejantes.

$$\mathbf{Kt/V = (0.024 \cdot URR) - 0.276}$$

donde $URR = [1-(C2/C1)] \cdot 100$, y

$$\mathbf{Kt/V = (0.04 \cdot PRU) - 1.2}$$

donde $PRU = [(C1-C2)/C1] \cdot 100$

Personalmente pienso que ambas fórmulas se pueden expresar, a su vez, de forma mas simple:

$$\mathbf{Kt/V = (0.024 \cdot URR) - 0.276 = [2.4 \cdot (C1-C2)/C1] - 0.276, y}$$

$$\mathbf{Kt/V = (0.04 \cdot PRU) - 1.2 = [4.0 \cdot (C1-C2)/C1] - 1.2}$$

Si utilizamos un ejemplo, en el cual $C_1 = 100$ mg BUN y $C_2 = 40$ mg BUN, las dos fórmulas del URR nos dan el valor 1.16 y las dos fórmulas del PRU nos dan un valor de 1.20 y el \ln es 0.92.

Relación entre Kt/V, nPCR y BUN pre.

En la revisión de sus propios datos Sargent y Gotch llegan a la conclusión 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 C_1 (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) llegan a la conclusión que la diálisis adecuada, aquella con la cual se produce menos morbilidad, menos ingresos por problemas intercurrentes, es la que tiene un Kt/V de 1.0 ± 0.2 , un nPCR de 1.2 ± 0.2 y un BUN de 70 ± 15 .

Esta afirmación está en estos momento parcialmente en entredicho y mas tarde volveré sobre ella.

Análisis crítico del Modelo Cinético de la Urea.

Aparentemente los esfuerzos hechos para objetivar, para cuantificar y valorar la eficacia de la diálisis, han dado lugar a un edificio sólido de teorías y fórmulas, que nos proporcionan unos instrumentos muy válidos para este objetivo (5).

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 puede no ser tan válida esta afirmación.

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 (6). En este sentido Keshaviah ha publicado el siguiente razonamiento:

Si consideramos que en la DPCA la proporción C_d/C_p (C_d = Concentración en líquido de diálisis y C_p = 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 mas 1.5 de ultrafiltrado), el Kt de un día debe de ser $0.9 \cdot 9.5 = 8.55$ 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 será 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.

Esta cifra es claramente inferior a lo que se considera una diálisis adecuada y, sin embargo, los pacientes en este tipo de tratamiento (DPCA) suelen estar clínicamente bien, sin signos de diálisis insuficiente o inadecuada.

Para explicar esta contradicción entre los datos clínicos y los datos matemáticos hay, al menos, dos hipótesis. Una es la de las Moléculas Medianas, es decir, la urea no sería un marcador válido en la DPCA, ya que la membrana peritoneal sería mas permeable a las verdaderas toxinas, con peso molecular superior a la urea o la creatinina.

La otra explicación es la de "los picos". En la DPCA las concentraciones en sangre son bastante estables a lo largo de todas las horas; en cambio en la HD tres veces por semana las toxinas urémicas tienen una concentración muy alta y 3 ó 4 horas después muy baja. Los picos máximos podrían ser los responsables de la toxicidad "urémica".

Por esta razón Keshaviah propone un nomograma, en el cual se comparan Kt/V semanales de DPCA y Kt/V por sesión de Hemodiálisis, de tal forma que para conseguir un buen resultado clínico debemos tener un Kt/V Hd por sesión de 1.2 y de 1.7 semanal de DPCA (7).

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

4) También se puede criticar la fiabilidad de los datos recogidos, en concreto el Tiempo, el Volumen y la Concentración del BUN al final de la diálisis. ¿Que BUN utilizamos?, ¿el de la sangre tomada inmediatamente después de finalizada la sesión de HD?, ¿el del rebote de la recirculación?, ¿el del Rebote del 2º Compartimento?

También se cuestiona la validez de los datos calculados o, mas concretamente, de su interpretación, ya hemos vistos la distinta interpretación que el mismo Kt/V tiene, dependiendo si es un Kt/V obtenido de una técnica de DPCA o de hemodiálisis. Pero, además:

Tal como se dijo en los párrafos anteriores, el primer artículo del NCDS fijaba como standard de diálisis adecuada un nPCR de 1.2 ± 0.2 y un TAC de 70 ± 15 . Posteriormente el propio Gotch reanaliza los datos originales y concluye que el mejor parámetro es el Kt/V, con un valor de 1.0 ± 0.2 , unido a un nPCR como el indicado anteriormente. Según este autor la relación

entre Kt/V y Probabilidad de Fallo no es continua. Si el Kt/V es inferior a 0.9 la probabilidad de fallo es muy elevada y, bruscamente, si el Kt/V es superior a esta cifra, 0.9, la Probabilidad de Fallo decrece grandemente, para no mejorar posteriormente. Por tanto, sería inútil aumentar la eficacia de la diálisis, ya que los resultados clínicos no se modificarían.

Con los propios datos del Grupo Americano, Keshaviah llega a conclusiones muy distintas. En los nuevos cálculos sí existe una correlación continua, inversa, entre Kt/V y probabilidad de fallo, para este autor el incremento de Kt/V a valores de 1.5, 1.6, etc mejoraría la adecuación de la diálisis y, por tanto, disminuiría la morbilidad y mejoraría la mortalidad.

5) Finalmente, no debe olvidarse que hay otros parámetros decisivos para la supervivencia de los pacientes en diálisis: control de la tensión arterial, nutrición, dislipemia, quizá biocompatibilidad, etc.

Para intentar resolver los problemas que se plantean en el punto 4), fiabilidad de los parámetros utilizados, se han desarrollado métodos de medición directa y en tiempo real de la urea en el líquido de diálisis ("dialysate"), con los cuales se calculan los conceptos antes descritos e, incluso, uno nuevo el "**Índice de solutos extraídos**" o **SRI**, que consiste en dividir la cantidad total de urea extraída durante la diálisis por la concentración de esta sustancia en la sangre de comienzo de la diálisis. Naturalmente para conocer la cantidad total de urea extraído hace falta, o bien recoger todo el líquido de diálisis, o bien algún truco técnico. Esto último se consigue de dos formas, una de ellas es recoger muestras programadas de líquido de diálisis durante toda la sesión, y analizar en ellas la concentración de urea; otra forma es utilizar los sistemas de análisis en tiempo real, en concreto el Monitor de Urea 1000 (8, 9).

En las técnicas de hemodiafiltración, en concreto en la PFD, para calcular en tiempo real estos parámetros, se utiliza el "biosensor de la urea",

que mide la urea del ultrafiltrado y, a través de este dato, calcula el resto de los parámetros: Kt/V, nPCR, recirculación, etc. (10).

"DIALISIS ADECUADA Y BIOCOMPATIBILIDAD"

Una diálisis adecuada, tal como se dice al comienzo de este artículo, es aquella que *"restituye los valores normales a los pacientes"*; si bien no sabemos que valores normales son los que debemos restituir, si deberíamos saber que, por lo menos, una diálisis adecuada no debe alterar, todavía mas, los datos de los pacientes, es decir, debe ser lo mas biocompatible posible, ya que la biocompatibilidad está definida como ***"la capacidad de los materiales, instrumentos o sistemas, de actuar sin producir una alteración clínica significativa por parte del huésped"*** (11).

¿Como podemos medir la adecuación biocompatible de las diálisis?.

La bio-incompatibilidad actúa, por lo menos, sobre los siguientes elementos:
a) Activación del complemento, b) Efecto sobre distintas células: neutrófilos, monocitos, linfocitos T, c) Coagulación: fibrinólisis y activación plaquetaria. Además se debería considerar su posible relación con la B-2-M (amiloidosis), los fenómenos de hipersensibilidad y la apoptosis.

a) Activación del complemento: Posiblemente los componentes mas importantes a determinar serian el C5b-9 (MAC), el C3a_{des arg} y el C5_{des arg}, obtenidos por RIA (12,13)

b) Efecto sobre distintas células:

- **Neutrófilos:** Degranulación, determinado mediante el inmunoanálisis usando el complejo inhibidor de la elastasa-a1-proteinasa (14).

- **Monocitos:** Mediante la cuantificación de las citoquinas liberadas por estas células, aisladas en la sangre periférica: IL-1b y el TNFa (15, 16).

- **Linfocitos T:** Técnicamente mas difícil de objetivar, se podrían utilizar los siguientes parámetros: a) Para los linfocitos T la expresión de sus receptores celulares: IL-2 y MHC Clase I y II, con aumento de los niveles circulantes de receptores IL-2, disminución de la síntesis de IL-2 y disminución de la expresión de IL-2 estimulada por PHA (17,18).

c) Coagulación:

- **Fibrinólisis:** Es muy dudoso que sea de utilidad el estudio de estos parámetros, en todo 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 (19).

- **Activación plaquetaria:** También está muy discutida la utilidad de estos estudios. De realizarse parece que los mas útiles son: el Factor 4 de los componentes a (PF4) y el Factor b tromboglobulina (bTG) (20).

d) Otros:

- **B-2-M y amiloidosis:** La determinación de esta substancia es importante por distintas razones y se realiza casi de rutina, por tanto, se debe practicar, no obstante todavía no está claramente probado que represente un parámetro de bio-incompatibilidad (21).

- **Hipersensibilidad:** En los pacientes con hipersensibilidad al óxido de etileno (ETO) puede ser útil determinar la existencia de anticuerpos IgE contra ETO (22).

- **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 (23).

- **Apoptosis:** Este es, quizá, otro procedimiento de medir la biocompatibilidad, pero como el grupo de Córdoba (Aljama, Martín Malo) tiene experiencia en este campo, me parece mas apropiado que sean ellos quienes lo expongan.

BIBLIOGRAFIA:

1. Sargent JA. Control of dialysis by a single-pool urea model: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.* S13 23: S19, **1983**.
2. Gotch FA. Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 28: 526. **1985**.
3. Daugirdas JT. Bedside formulas for Kt/V: A kinder, gentler approach to urea kinetic modelling. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35: 336. **1989**.
4. Jindal KK. Manual A. Goldstein MB. Percent reduction in blood urea concentration during hemodialysis (PRU). A simple and accurate method to estimate Kt/V urea. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern Organs.* 33: 286. **1987**.
5. Vanholder R. Ringoir S. Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int.* 42: 540. **1992**.
6. Keshaviah P. Adequacy of DPCA: A quantitative approach. *Kidney Int.* S38 42: S160. **1992**.

7. Keshaviah P. Urea kinetic and middle molecules approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and DPCA. *Kidney Int.* S40 43: S28. **1992.**
8. Keshaviah P, Star RA: A new approach to dialysis quantification: An adequacy index based on solute removal. *Semin. Dial* 7: 85, **1994.**
9. Keshaviah P, Ebben J, Luhring D, Emmerson P, Collins A: Clinical evaluation of a new on-line monitor of dialysis adequacy. *JASN* 3: 374, **1992.**
10. Tetta C, Wratten ML, Cianciavicchia D: Le "Biosenseur" de l'urée: aspects techniques. *Séminaires d'uro-néphrologie*. Ed. Masson, pag. 123, **1995.**
11. Klinkmann H: Consensus conference on biocompatibility. *Nephrol. Dial. Transpl.* 9 (Suppl 2):1. **1994.**
12. Deppish R, Schmitt V, Bommer J, Hänsch GM, Ritz E, Rauterberg EW: Fluid phase generation of terminal complement complex as a novel index of biocompatibility. *Kidney Int.* 37: 696, **1990.**
13. Cheung AK, Parker CJ, Wilcox LA, Janatova J: Activation of complement by hemodialysis membranes: Polyacrylonitrile binds more C3a than Cuprophan. *Kidney Int.* 37: 1055, **1990.**
14. Schmidt B. Experimental test systems for the assessment of the blood compatibility of materials used in extracorporeal circuits. *Nephrol. Dial. Transplant*, 9 (Suppl 2): 77, **1994.**
15. Haeffner-Cavaillon N, Kazatchkine MD. Methods for assessing monocyte cytokine production as an index of biocompatibility. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9(Suppl 2): 112, **1994.**

16. Pereira BJB, King AG, Falagas ME, Dinarello CA: Interleukin-1 receptor antagonist: An index of dialysis-induced interleukin-1 production. *Nephron* 67: 358, **1994**.
17. Caruana RJ, Lefell MS, Lobel SA, Campbell HT, Cheek PL: Chronic T-lymphocyte activation in chronic renal failure: A study of hemodialysis, DPCA and pre-dialysis patients. *Int. J. Art. Organs*, 15: 493, **1992**.
18. Zaoui P, Hakim RM. Natural killer-cell function in hemodialysis patients: Effects of the dialysis membrane. *Kidney Int.* 43: 1298. **1993**.
19. Vaziri ND, Gonzalez EC, Wang J. Said S: Blood coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of hemodialysis. *Am. J. Kid. Dis.* 23: 828, 1994.
20. Cases A, Reverter JC, Escobar G, Sanz C, Lopez Pedret J, Revert L, Ordinas A: Platelet activation in hemodialysis: Influence of dialysis membranes. *Kidney Int.* 43 (Suppl 4) S217, **1993**.
21. Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, Maeda K, Seo H: Involvement of b-2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J.Clin.Invest.* 93: 521, **1994**.
22. Lemke HD: Hypersensitivity reactions during hemodialysis; the choice of methods and assays. *Nephrol.Dial.Transplant.* 9(Suppl 2): 120, **1994**.
23. Schulman G, Hakim R, Arias R, Silverberg M, Kaplan AP, Arkeit L: Bradykinin generation by dialysis membranes: Possible role in anaphylactic reaction. *J.Am.Soc.Nephrol.* 3(a): 1563. **1993**.

CAPITULO IV

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS MEMBRANAS

P. Aljama García, JM Amate Blanco y JL Conde Olasagasti

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

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

1. CRITERIOS ESTRUCTURALES

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

Esta pluralidad de materiales se puede agrupar en tres familias: los de las dos primeras son procedentes de la celulosa, mientras que los de la tercera son totalmente

sintéticos. En cualquier caso debemos significar que tal clasificación responde a criterios exclusivamente estructurales. La inclusión de una membrana en una u otra de las citadas categorías no debe interpretarse como calificación de su efectividad ya que, a tales efectos, deberá valorarse individualmente cada membrana, considerada en conjunto con las restantes variables que caractericen la técnica de diálisis empleada

1. Celulosas.

La celulosa nativa, es un polímero de la glucosa que en las fibras naturales puede alcanzar un grado de polimerización del orden de 10.000 monómeros cuya cadena lineal, casi sin ramificaciones puede alcanzar los 50.000 Å. Este carácter lineal solo permitía su extracción bajo la configuración de fibras. Cualquier otra configuración como fibras artificiales (rayón®) o láminas, (cellophan®) requiere “regenerar” esa estructura mediante su disolución, de la que resultan cadenas más cortas y ramificadas, susceptibles de nuevas conformaciones y con nuevos comportamientos químicos.

1.1. Celulosas regeneradas, celobiosas o hemicelulosas

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

1.2. Celulosas modificadas

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

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

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

triacetato de celulosa: superior al 95% del total de OH^- del polímero,
diacetato de celulosa: superior al 65-80% del total de OH^- del polímero,
monoacetato de celulosa: inferior al 80-65% del total de OH^- del polímero.

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

2. Polímeros sintéticos

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

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

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

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

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

La **Tabla I**, modificación de la de Radovich, presenta diversas membranas, con expresión de su morfología y sus grupos funcionales más caracterizados. La morfología se determina controlando el proceso de precipitación del polímero durante la fabricación, mientras que los grupos funcionales son los propios de cada monómero.

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

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

2 CRITERIOS FUNCIONALES.

No es fácil resolver la cuestión de cuan importante sea la elección del tipo de membrana. El término "diálisis adecuada" resulta evidentemente poco concreto y ambiguo. Dicho término deja entrever el carácter, en muchos aspectos, empírico en el que nos movemos y no incluye una referencia específica al tipo de membrana. Probablemente, hasta que no se establezca el término "diálisis óptima" no sabremos con precisión la verdadera influencia de la membrana en lo que respecta a la morbilidad y mortalidad directamente implicadas con ella. Hasta entonces, necesitamos unos parámetros sencillos con intenciones puramente prácticas para facilitar nuestra decisión a la hora de establecer qué tipo de dializador va a ser aplicado a un enfermo o situación clínica determinados. A nuestro juicio, son tres los factores que deben presidir esta toma de decisión: coeficientes de transferencia de masa, biocompatibilidad y precio.

2.1. Conceptos básicos

2.1.1.- Mecanismos de Transporte

En hemodiálisis se tiene que considerar siempre la permeabilidad difusiva de los solutos (difusibilidad), esto es, el aclaramiento y dialisancia de todo el espectro de pesos moleculares de solutos que consideramos influyentes en la patogenia del síndrome urémico. De esta manera, la fuerza física determinante de la depuración en hemodiálisis, es la diferencia de concentración entre la sangre y el líquido de diálisis, de las distintas moléculas por depurar. Por otro

lado, debemos considerar la permeabilidad hidráulica de la membrana al objeto de satisfacer las necesidades de ultrafiltración (magnitud de la extracción de agua de un enfermo determinado) (4)

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

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

- permeabilidad de la membrana para el soluto en cuestión,
- gradiente de concentración del soluto,
- coeficiente de distribución del soluto (sangre/membrana),
- porosidad total de la membrana y
- difusividad del soluto en la membrana;

e inversamente proporcional a la *tortuosidad* o *sinuosidad* de la membrana y a su espesor¹.

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

Si estamos considerando técnicas como hemofiltración o hemodiafiltración, que incluyan la convección como modalidad de transporte de solutos, la variable

¹ Siguiendo a Radovich en el modelo simplificado de poro, La tasa de transporte difusivo por unidad de superficie eficaz de membrana, se puede expresar como: $J_s = P_m \cdot \Delta c$; y a su vez, para los solutos de menor tamaño: $P_m = (\lambda \cdot \epsilon \cdot D) / \tau \cdot \Delta x$, de donde la tasa pasa a ser: $J_s = \Delta c \cdot (\lambda \cdot \epsilon \cdot D) / \tau \cdot \Delta x$, siendo: P_m Permeabilidad de la membrana para el soluto en cuestión; Δc Gradiente de concentración del soluto; λ Coeficiente de distribución del soluto (sangre/membrana); ϵ Porosidad total de la membrana; D Difusividad del soluto en la membrana; τ Tortuosidad de la membrana; y Δx Espesor de la membrana

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

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

TMP, presión transmembrana y
P_f permeabilidad hidráulica de la membrana

A su vez, **P_f** lo es de:

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

e inversamente proporcional a:

τ, tortuosidad de la membrana;
Δx, espesor de la membrana y
μ, viscosidad de la solución ².

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

2.1.2.- Coeficiente de transferencia de masas

² Siguiendo el modelo anterior, la tasa de flujo convectivo se expresaría por: $J_f = P_f \cdot TMP$, en la que $P_f = (n \cdot \pi \cdot r_p^4 / \tau \cdot \Delta x \cdot \mu)$, siendo: **P_f** Permeabilidad hidráulica de la membrana; **TMP** Presión transmembrana; **n**, Número de poros de la membrana; **r**, Radio del poro; **τ**, tortuosidad de la membrana; **Δx**, Espesor de la membrana y **μ**, Viscosidad de la solución.

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 es la suma de los coeficientes de masas de las tres fases diferentes: sangre, membrana y dializado.

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

2.1.3.- Coeficiente de ultrafiltración (CUF)

Se define como el volumen de ultrafiltrado por unidad de tiempo y de presión transmembrana, por lo que, según la norma española UNE 111-325-89, se expresa en **ml/h·kPa** (13,3 kPa = 100 mm de Hg). Así un CUF de 2.0 significa que para ultrafiltrar 1000 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.

2.1.4.- Aclaramiento:

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

a) Urea:

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

b) Creatinina:

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

c) Vitamina B12:

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

2.1.5.- Dialisancia

Se define como la velocidad de intercambio entre la sangre y el líquido de diálisis, en función del gradiente de concentración del líquido dializante. Se expresa en unidad de volumen de sangre por unidad de tiempo. En los sistemas de paso único la dialisancia coincide con el aclaramiento, dado que la concentración de soluto en el dializado es 0³.

2.1.6.- 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 expresión indirecta de la porosidad de la membrana.

Clasificación

En consecuencia a cuanto antecede, la funcionalidad de un dializador viene caracterizada por la combinación de diferentes variables algunas de las cuales, a su

³ En los sistemas de recirculación de dializado, aclaramiento y dialisancia se pueden relacionar mediante la siguiente ecuación: $CI = \frac{D \cdot qV_d}{D + qV_d}$, siendo: **CI**, aclaramiento; **D**, dialisancia y **qV_d**, el flujo dializado en ml/min.

vez, se multiplican al aplicarse a diferentes moléculas que se adoptan como marcador. Así habrían de combinarse como mínimo:

- Coeficiente de ultrafiltración
- Aclaramiento de pequeñas (urea) y medianas (vitamina B₁₂) moléculas
- Coeficiente de cribado de grandes moléculas (β_2 Microglobulina)

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

En los términos anteriores resultaría arbitraria la clasificación de las membranas con arreglo a tales variables funcionales, ya que no hay unanimidad en los valores que puedan definir los límites entre una y otra categorías de membranas. Algunas tentativas han sido muy cuestionadas (7). Unas opiniones se inclinan por considerar dos categorías de dializadores: estándar y de alto flujo, según presenten un CUF menor o mayor de 5 ml/h-mmHg; mientras que otras contemplan tres clases: dializadores de membranas básicas (CUF < 3 ml/h-mmHg), de membranas intermedias (3 ml/h-mmHg \leq CUF \leq 12 ml/h-mmHg) y de alto flujo (CUF > 12 ml/h-mmHg).

La clasificación de los dializadores delimitando sus categorías con arreglo a tales especificaciones, es meramente convencional; los límites fijados no se han aceptado universalmente y los agentes científicos pueden proponer otras variables, otros valores u otras condiciones de ensayo para determinarlos. En cualquier caso la elección será netamente individualizada a tenor del tratamiento propuesto.

2.2. Resistencia de membrana

Un parámetro interesante a considerar es la resistencia de la membrana a la transferencia de sustancias. Conceptualmente la resistencia es la recíproca del coeficiente de transferencia de masa total del sistema y depende de la composición química, carga eléctrica, grado de hidrofilia, espesor, tamaño de los poros y tendencia al acúmulo de proteínas de la membrana en cuestión. De ahí que el concepto de “punto de corte” (cut’off) de peso molecular, es decir el límite entre el tamaño de una molécula que puede atravesar una membrana y el de la que no puede hacerlo tenga

escaso interés en clínica, ya que expresa solo una simplificación del rendimiento depurativo teórico de la membrana en condiciones experimentales "in vitro" (8,9).

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

2.3. Membrana y dosificación de la diálisis

Numerosos estudios (6, 10, 11) han puesto de manifiesto que existen membranas sintéticas con coeficientes de cribado para solutos de alto y medio peso molecular, comparables a los de la membrana basal glomerular. Por tanto, no es predecible que se vayan a producir en el futuro progresos significativos en este aspecto. En este sentido, podemos constatar que algunas membranas de AN 69S y polisulfona presentan una tasa de transferencia de solutos superior a la transferencia de la sangre, especialmente en lo referente a solutos de medio y alto peso molecular. En éstas circunstancias, la única forma de incrementar la depuración sería añadir otro proceso físico al transporte de masa, como por ejemplo la adsorción. Dicho proceso adicional, constituirá en el futuro un mecanismo necesario a tener presente para incrementar la transferencia, especialmente en lo que se refiere a moléculas de gran tamaño y aquellas unidas a proteínas u otros elementos de la sangre. Paralelamente habrá que atender a los posibles efectos secundarios que puedan derivarse de tales fenómenos, en previsión de que pudieran depurarse factores esenciales.

Atendiendo exclusivamente a criterios convencionales de dosificación, resulta más adecuado contrastar siempre cifras de "aclaramiento semanal", litros/semana, suministrado o prescrito, que datos de "aclaramiento instantáneo" mililitros/minuto, que pueda proporcionar un dializador o técnica. De ésta 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 (12, 13).

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

3. CRITERIOS DE BIOCMPATIBILIDAD

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 (14).

Cada polímero cuenta con diferentes grupos funcionales que vienen a definir sus características químicas. Según su grado de polaridad o carga iónica se podrán formar puentes de hidrógeno y enlaces electrostáticos con las proteínas de la sangre.

La influencia de los restos polares de la superficie de la membrana también requiere un estudio en profundidad. Se ha valorado el efecto de la sustitución de los grupos OH en rangos que variaban del 1 al 80%, concluyéndose que tal sustitución es importante, pero que no justifica por sí sola los diferentes comportamientos de la membrana (15). Así, en el Hemophan no llega a sustituirse un 5% de sus OH con dietil amino etanol (DEAE); sin embargo se induce una concentración de C3a que viene a ser el 60% de la del Cuprophan (16). Esta desproporción se atribuye a que no solo influye la cantidad de OH presentes, si no su "reactividad" la cual viene influida por otros factores como pueden ser: la vecindad de otros grupos funcionales o la propia disposición estérica. Así se entendería que aunque el DEAE solo sustituyese una mínima parte de los grupos

OH, se trataría de la sustitución selectiva de los más activos y, por lo tanto, los que tuviesen mayor participación en la reactividad general de la membrana.

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

3.1. Adsorción de proteínas

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

- 1) La adsorción disminuye al acercarse al punto isoeléctrico de la proteína.
- 2) La adsorción de múltiples proteínas plasmáticas es simultánea y competitiva.
- 3) La adsorción y desorción sucesivas de las diferentes proteínas hace que formen un lecho sobre la superficie de la membrana que afecta los fenómenos de transporte, y cuya composición también se modifica sucesivamente a lo largo del proceso.
- 4) El transporte convectivo aumenta la tasa de adsorción de proteínas.
- 5) La interacción e, incluso, desnaturalización de las proteínas adsorbidas, es mayor cuanto mayor es la energía libre de superficie de la membrana; la cual, a su vez, aumenta con el grado de cristalización del polímero.

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

3.2. Evaluación cuantitativa de la biocompatibilidad

Gran parte de los fenómenos adversos actualmente aceptados como dependientes del grado de biocompatibilidad de la membrana se relacionan con dos eventos biológicos de los muchos que se pueden observar durante la diálisis: activación del sistema del complemento y generación de interleuquinas (17). 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 producen 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 (18).

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.

3.3. Valoración de la activación del complemento

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

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

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

- 2) C3a, de generación más intensa y, por lo tanto, cuantificación más asequible, pero poco estable; tanto por su participación en la vía de activación, como por hidrolizarse en C3a des-Arg, inactivo.
- 3) C3a des-Arg, metabolito que alcanza mayores concentraciones y de mayor persistencia. Es más fácilmente mensurable, pero inactivo y desviado de la cadena de activación, de la que no pasa de ser un marcador indirecto.
- 4) C5a, se encuentra muy fugazmente y en concentraciones muy bajas que, a menudo, apenas superan los límites de detección.
- 5) C5a des-Arg, metabolito que alcanza mayores concentraciones y de mayor persistencia. Presenta una actividad equivalente al 20% de la del C5a.
- 6) C5b-9, constituye el "Complejo de Ataque" a la membrana que, a su vez, cuenta con mecanismos de regulación de las respuestas.

3.3.1.- Consideraciones cinéticas en la interpretación de la activación del Complemento (8)

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

Cinética del enlace C5a-receptor.

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

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

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

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

3.3.2.- Complemento y citoquinas

Resulta controvertida (19) la actuación de los componentes del complemento C3a y C5a, discutiéndose si desencadenan una señal suficiente no solo para iniciar

la transcripción de mRNA de las citoquinas, si no para completar su síntesis y liberación. Algunos estudios muestran que monocitos expuestos *in vitro* a membranas de diálisis tales como el Cuprofán, liberan menores cantidades de IL-1, TNF e IL-6 que los propios controles. El contacto de los monocitos con membranas activadoras del complemento se traduce en la acumulación del mRNA de estas citoquinas pero sin que sea detectable la traducción de las proteínas. Cabe especular que la producción de interleuquinas se regule principalmente a niveles post-transcripción y, en cualquier caso, se mantiene la incertidumbre sobre el alcance fisiológico real de estas alteraciones bioquímicas (20).

Por otra parte se empiezan a conocer mecanismos amortiguadores (21) 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* (22). Así las mismas células que sintetizan la IL-1 producen también un receptor antagonista (IL-1 Ra), mediante diferente regulación de su expresión genética.

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

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

El comportamiento de las diferentes membranas en relación con las citoquinas tampoco es fácil de comparar debido a las diferentes técnicas analíticas empleadas. Los diferentes estudios parecen coincidir en que las variaciones no se producen tanto por las membranas utilizadas cuanto por el tiempo que lleva el paciente en diálisis (23). 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. Cuando se ponen en contacto con endotoxinas, las células mononucleares de pacientes que vienen siendo dializados con Cuprophane muestran una producción de citoquinas menor que los controles; esta respuesta se “normaliza” cuando el mismo paciente pasa a dializarse con membranas “biocompatibles” tales como PMMA o PS

3.3.3.- Otras alteraciones relacionadas con el Complemento (23)

No hay muchos estudios que permitan la comparación de las diferentes membranas por las concentraciones plasmáticas intradialíticas de C3a, tanto por las diferencias en las técnicas como por las dificultades estadísticas debidas al número de casos.

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

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

La elastasa liberada de los granulocitos se inactiva de inmediato al unirse a una α_1 -proteínasa (92%) y a una α_2 -macroglobulina (8%), complejos ambos retenidos por el sistema retículoendotelial. El aumento en la liberación de elastasa no se relaciona tanto con el de la concentración de C3a en la fase fluida cuanto con la carga catiónica de la superficie de la membrana, y en cualquier caso se aprecia una variabilidad interindividual tan acusada que impide, por ahora, alcanzar conclusiones firmes.

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

La variación de la β_2 Microglobulina ha sido objeto de interpretaciones encontradas, hasta que las concentraciones se han referido a su volumen de distribución, ajustando los cálculos a la pérdida de volumen experimentado durante la sesión. Pese a contradictorios comportamientos celulares *in vitro* (25) se ha concluido que, al contrario de lo inicialmente supuesto, no se trata tanto de que unas membranas aumenten la producción de β_2 M, si no que hay otras que remueven los depósitos de la proteína, bien por ultrafiltración o bien por simple adsorción (26). En cualquier caso, las membranas de alta filtración que reducen las concentraciones de β_2 Microglobulina no alcanzan a remover las tasas de síntesis cotidiana, en torno a los 150-200 mg/día (27), en consecuencia el efecto de remoción se manifiesta de forma aguda tras cada sesión de diálisis (24), 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.

3.4. Información comparativa de las membranas

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

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

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

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

La información de la Tabla II se refiere a variables de laboratorio, cuyo valor predictivo de ulteriores tasas de morbi-mortalidad no se ha definido aún con precisión.

Complementariamente, las **Tablas III-a y III-b**, tomadas de Levin (28) presentan los resultados de un estudio realizado en cinco centros de cuatro países diferentes, relativo a la percepción por facultativos y pacientes, de diferentes síntomas intradialíticos relacionados con diversos dializadores.

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

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

Evidentemente se pueden formular múltiples explicaciones que puedan justificar las variaciones detectadas, así: diferencias étnicas y culturales; diferencias en los procedimientos de diálisis aplicados en cada caso o diferencias en la efectividad de cada equipo al registrar los síntomas y cumplimentar los formularios. Pero, en cualquier caso, subrayan la influencia de la experiencia particular de cada equipo clínico y contribuyen a relativizar buena parte de la información científica disponible sobre la biocompatibilidad de las membranas.

4. CRITERIOS ECONÓMICOS

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

5. RESUMEN Y CONCLUSIÓN

La clasificación estructural tiene un valor didáctico y descriptivo, pero sería una ligereza generalizar al grupo las características de una membrana concreta. Como se indicó en su momento deberá valorarse individualmente cada membrana, considerada en conjunto con las restantes variables que caractericen la técnica de diálisis empleada.

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

En cualquier caso y centrándonos en el papel específico de la membrana, el grado de biocompatibilidad depende de la naturaleza del material y de las modificaciones introducidas en el proceso de fabricación. En éste sentido, es crucial tener en cuenta la permeabilidad y la capacidad de adsorción. En efecto, los marcadores bioquímicos de biocompatibilidad comúnmente utilizados, (C5a o interleuquinas) pueden atravesar la membrana o quedar adheridos a ella con lo que sus niveles circulantes no reflejarían realmente la tasa genuina de generación (29) ni sus efectos definitivos, debido a los complejos mecanismos de regulación que se ponen en juego y que, aún, no se pueden precisar. Un buen ejemplo de ello es la cinética de la β -2-microglobulina durante la diálisis, en la que, además, un proceso de distribución diferencial en los diferentes compartimentos orgánicos puede modificar los niveles circulantes (30).

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

Finalmente, concluimos que: Transferencia de masas (funcionalidad); Biocompatibilidad y Precio, constituyen criterios para definir la selección de una membrana, que no deben dissociarse del conjunto de la prescripción de la diálisis.

A falta de resultados clínicos concluyentes, se comprende que Mujais (28) planteara la siguiente jerarquía de criterios para la elección de dializador: 1) Prescripción de la diálisis; 2) Funcionalidad del dializador; 3) Coste y 4) Biocompatibilidad.

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

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

En coherencia con el criterio de valoración individualizada que se viene sosteniendo, en el **Anexo II** se ofrece la información facilitada por las empresas fabricantes o distribuidoras de dializadores en España. Esta Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ha reproducido fielmente la información recibida, sin proceder a su contrastación ni verificación. En consecuencia tal información queda bajo la exclusiva responsabilidad de las empresas que la han facilitado y que la sustentan bien en estudios internos, bien en información bibliográfica, o bien en información facilitada por los proveedores de las membranas

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

BIBLIOGRAFÍA

- 1) International Standard. Plastics- Vocabulary. ISO 472:1988

- 2) Lysaght MJ: Hemodialysis membranes in transition. *Contrib Nephrol* 1988; 61:1-17.

- 3) Cheung AK, HohnholtM, Leypoldt JK, De Spain M: Hemodialysis membrane biocompatibility: The case of eritropoietin. *Blood Purif* 1991; 9: 153-163.

- 4) Henderson LW, Cheung AK, Chenoweth DE. Choosing a membrane. *Am J Kidney Dis* 1983; 3: 5-20.

- 5) Radovich JM. Composition of Polymer Membranes for Therapies of End-Stage Renal Disease. in Bonomini V. and Berland Y. (eds): *Dialysis Membranes: Structure and Predictions*. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger. 1995, vol 113. pp 11-24.

- 6) Hemodializadores, hemofiltros y hemoconcentradores. UNE 111-325-89.

- 7) Agishi T. Functional classification of hemodialyzer and hemofilter, and disease state of their application. *J Jpn Soc Dial Ther* 1994; 27: 331-333

- 8) Colton CK. Analysis of membrane process for purification. *Blood Purification* 1987; 5:202-251.

- 9) Sprenger KGB, Stephan H, Kratz W, Huber K, Franz HE. Optimizing hemodialfiltration with modern membranes. *Contrib. Nephrol* 1985; 46:43-60.
- 10) Streicher E, Schneider H. The development of a polysulphone membrane. A new perspective in dialysis?. *Contrib Nephrol* 1985; 46:1-13.
- 11) Brunner H, Mann H, Stiller S, Siberth HG. Permeability of middle and higher molecular weight substances. Comparison between polysulphone and curpophane dialyzers. *Contrib. Nephrol* 1985; 46:33-42.
- 12) Quellhorst E. New trend in blood purification. *Life Support Systems* 1983; 1:207-216.
- 13) Leonard EF. Dialysis membranes *Proc EDTA-ERA* 1984; 21: 99-110.
- 14) Lindsay RM. Optimization of dialysis by membrane type. *Nefrología* 1990; 10 S3:6-10.
- 15) Woffindin C, Hoenich NA, Matthews JNS. Cellulose-based haemodialysis membranes: Biocompatibility and functional performance compared. *Nephrol Dial Transplant* 1992, 7: 340-345.
- 16) Henderson LW, Chenoweth D. Biocompatibility of artificial organs: an overview. *Blood Purification* 1987; 5: 100-111.
- 17) Shaldon S, Koch KM, Bingel M, Lonnemann G, Dinarello CA. Interleukin-1 and its relation to biocompatibility in hemodialysis. *Nefrologia* 1987; 7 S3:21-25.
- 18) Dinarello CA. The biology of interleukin I and its relevance in hemodialysis. *Blood Purif* 1983; 1:197-224.
- 19) Pertosa G, Gesualdo L, Tarantino EA, Ranieri E; Bottalico Davide and Schena F P. Influence of hemodialysis on interleukin-6 production and expression by peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int.* 1993, 43 (Suppl.39), S149-S153.
- 20) Thylén P, Lundahl J, Fernvik E, Hed J, Svenson S, Jacobson S. Mobilization of an intracellular glycoprotein (Mac-1) on monocytes and granulocytes during hemodialysis. *Am J Nephrol* 1992; 12: 393-400.
- 21) Colton CK, Ward RA, and Shaldon S. Scientific basis for the assessment of biocompatibility in extracorporeal blood treatment. *Nephrol dial Transplant* 1994, 9 (Suppl.2): 11-17

- 22) Herbelin A, Nguyen AT, Ureña P, Descamps-Lacha B. Induction of cytokines by dialysis membranes in normal Whole Blood: a new in vitro assay for evaluating membrane biocompatibility. *Blood Purif* 1992; 10: 40-52
- 23) Churchill D. Efficiency and Biocompatibility of Membranes. in Bonomini V and Berland Y (eds): *Dialysis Membranes: Structure and Predictions*. Contrib Nephrol. Basel Karger. 1995. vol 113 pp 60-71.
- 24) Mujais SK, Ivanovich P, Bereza LA, Vidovich M. Biocompatibility and the Clinical Choice of Dialysis Membranes. in Bonomini V and Berland Y (eds): *Dialysis Membranes: Structure and Predictions*. Contrib Nephrol. Basel Karger. 1995. vol 113 pp 101-109
- 25) Zaoui PM, Stone WJ and Hakim RM. Effects of dialysis membranes on β_2 Microglobulin production and cellular expression. *Kidney Int* 1990; 38:962-968
- 26) Wehle B, Bergstrom J, Kishimoto T, Lantz B, Levin N and Klinkmann H. β_2 Microglobulin and granulocyte elastase. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 (Suppl 2): 20-24
- 27) Marsen TA, Pollok M, Baldamus CA. Influence of various hemofilter membranes in elimination of β_2 Microglobulin during dialysis treatment. *Dial and Transplant* 1992, 12; 21: 788-805
- 28) Levin NW, Zasuwa G. Relationship between dialyser type and signs and symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 1993, 8, Suppl 2: 30-39.
- 29) Martin-Malo A, Castillo D, Castro M, Pérez R, Rios A, Jaraba M, Aljama P. Biocompatibility of dialysis membranes: A comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: S2 55-58.
- 30) Floge J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM, Shaldon S. Beta-2-microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol Dial Transpl* 1987; 1:223-228.

Tabla I

| MEMBRANA | POLÍMERO | FABRICANTE E (membrana) | MORFOLOGÍA | GRUPOS REACTIVOS | CARÁCTER |
|-------------|--|--|-------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Cuprophan | Celulosa regenerada | Akzo Ashai Terumo Althin | Homogenea | OH- | Polar |
| DAC | Diacetato de celulosa | Althin Toyobo Teijin | Homogenea | OH- CO- | Polar Polar |
| TAC | Triacetato de celulosa | Toyobo | Homogenea | CO- | Polar |
| Hemophan | Celulosa + celulosa sustituída | Akzo | Homogenea | NH ⁺ - | Polar |
| EVAL | Polietilen- polivinil alcohol | Kuraray | Homogenea | OH- | Polar |
| AN-69 | Poliacrilonitril o-metalil sulfonato | Gambro/Hos- pal | Asimétrica ¹ | CN- CO- SO ₃ - | Muy polar Polar Iónico |
| PAN | Poliacrilonitril o-metacrilato | Ashai | Asimétrica | CN- CO- | Muy polar Polar |
| PMMA | Polimetilmeta- crlato | Toray | Asimétrica | CO- | Polar |
| Polisulfona | Polisulfona | Fresenius Kawasumi NMC Kuraray Toray | Asimétrica | | |
| Polyflux | Poliamida | Gambro | Asimétrica | CO- NH- | Polar Polar |

Membranas de celulosa regenerada

Membranas de celulosa sustituida

Membranas sintéticas

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

TABLA II

| Basal 100 % | | CU | AC | TAC | PMMA | PS | AN69 | EVAL | PAN | HEM |
|------------------------|----------|-----------|-----------|------------|-------------|-----------|-------------|-------------|------------|------------|
| Leuco c. | 15' | 40 | 70 | 76 | 85 | 70 | 93 | 60 | 80 | 80 |
| | 60' | 98 | 90 | 96 | 86 | 85 | 98 | 90 | 92 | 90 |
| C3a- des Arg | 15' | 380 | 290 | 270 | 85 | 205 | -20 | | 150 | |
| C5a | 15' | 390 | | 25 | 180 | 20 | 20 | 180 | 145 | |
| | 60' | 210 | | 5 | 120 | 5 | 5 | 50 | 60 | |
| Elasta sa | 30' | 115 | 110 | 80 | 240 | 110 | 105 | | | 80 |
| | 120 , | 235 | 170 | 130 | 115 | 235 | 145 | | | 180 |
| β_2 -Mic | | 100 | 68 | 63 | 65 | 50 | 60 | | | |

Leyenda: CU: Cuprofán; AC: Acetato de celulosa; TAC: Triacetato de celulosa; PMMA: Polimetilmetacrilato; PS: Polisulfona; AN 69: Copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato sódico; EVAL: Polietilenvinilalcohol; PAN: Poliacrilonitrilo; HEM: Hemofán. Leucoc, recuento leucocitario. β_2 -Mic: β -2- Microglobulina, se expresa la proporción remanente al final de la sesión, la diferencia se atribuye a remoción por la diálisis.

Observaciones

La primera columna expresa la variable determinada. La segunda. el tiempo, en minutos, transcurrido desde el comienzo de la sesión hasta la toma de muestras, excepto para la β_2 Microglobulina que se estima al final de la sesión y sobre volúmenes de distribución ajustados. Las cifras indican la determinación porcentual de cada variable frente al estado basal que se toma como 100%.

Las casillas en blanco responden a falta de datos publicados o a que los encontrados en la bibliografía se han obtenido en condiciones, o se expresan en términos, que no permiten su correspondencia con los contenidos en la presente tabla.

Tabla III a. Proporción (%) de síntomas intradialíticos notificados por los facultativos.

| | CU ¹ | CU ² | CD 4000 ³ | T 150 ⁴ | Duo-flux ⁵ | F60 ⁶ | Filtral ⁷ |
|----------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------|-----------------------|------------------|----------------------|
| Dolor torácico | 0,5 | 2,4 | 2,2 | 1,4 | 0,9 | 2,2 | 2,9 |
| Dolor lumbar | 0,5 | 0,5 | 0 | 0,9 | 0 | 0,4 | 0 |
| Prurito | 6,7 | 7,1 | 7,4 | 5,2 | 4,6 | 4,9 | 3,8 |
| Hipotensión | 10,9 | 9,0 | 13,0 | 11,3 | 12,6 | 13,9 | 9,6 |
| Náuseas | 3,8 | 2,4 | 3,5 | 3,3 | 1,4 | 4,0 | 1,4 |
| Vómitos | 1,4 | 1,4 | 0,9 | 0,5 | 0 | 0,4 | 0 |
| Calambres | 9,0 | 6,6 | 4,8 | 4,7 | 5,6 | 5,4 | 6,7 |
| Cefaleas | 1,9 | 2,4 | 3,0 | 1,9 | 0,9 | 4,9 | 4,8 |
| Escalofríos | 0 | 0,5 | 0,9 | 0,9 | 0 | 1,8 | 0 |
| Fiebre | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trendelenburg | 0,5 | 1,9 | 0,4 | 1,9 | 0,9 | 1,8 | 1,0 |

Legenda: 1: Cuprofán en placas; 2:Cuprofán fibra hueca; 3: Acetato de celulosa 1,4 m²; 4: Polimetilmetacrilato; 5: Acetato de Celulosa 1,5 m²; 6: Polisulfona; 7: Copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato sódico (AN-69).

Tabla III b. Proporción (%) de síntomas intradialíticos notificados por los pacientes.

| | CU ¹ | CU ² | CD 4000 ³ | T 150 ⁴ | Duo-flux ⁵ | F60 ⁶ | Filtral ⁷ |
|--------------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------|-----------------------|------------------|----------------------|
| Dolor torácico | 22,8 | 20,2 | 14,4 | 9,1 | 20,7 | 10,2 | 14,7 |
| Dolor lumbar | 10,8 | 13,9 | 7,5 | 7,1 | 10,8 | 7,5 | 1,9 |
| Prurito | 32,7 | 40,0 | 45,4 | 34,4 | 35,9 | 29,4 | 31,6 |
| Crisis hipotensiva | 34 | 31 | 32 | 24,6 | 23,2 | 16,3 | 26,2 |
| Náuseas | 12,2 | 15,0 | 12,5 | 17,2 | 7,3 | 10,5 | 5,0 |
| Vómitos | 1,4 | 8,6 | 4,2 | 4,6 | 0 | 1,3 | 0 |
| Nervios | 9,9 | 13,3 | 17,5 | 11,8 | 9,4 | 5,1 | 10,3 |
| Cefaleas | 24,0 | 22,4 | 18,4 | 23,5 | 23,1 | 23,5 | 24,3 |
| Calambres | 31,6 | 26,2 | 24,6 | 24,7 | 23,1 | 21,2 | 26,5 |
| Escalofríos | 4,0 | 6,4 | 4,3 | 4,7 | 5,1 | 8,6 | 7,3 |
| Fiebre | 3,8 | 7,0 | 7,4 | 2,4 | 11,2 | 5,0 | 9,9 |

Legenda: 1: Cuprofán en placas; 2:Cuprofán fibra hueca; 3: Acetato de celulosa 1,4 m²; 4: Polimetilmetacrilato; 5: Acetato de Celulosa 1,5 m²; 6: Polisulfona; 7: Copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato sódico (AN-69).

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

| | CU ¹ | CU ² | CD 4000 ³ | T 150 ⁴ | Duo-flux ⁵ | F60 ⁶ | Filtral ⁷ |
|-----------------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------|-----------------------|------------------|----------------------|
| Dolor torácico | | | | | | | |
| Chicago | 0 | 0 | 0 | 2,5 | 0 | 0 | 0 |
| Detroit | 0 | 2,27 | 1,9 | 2,1 | 2,0 | 0 | 2,1 |
| Osaka | 2,2 | 7,1 | 8,3 | 2,1 | 2,5 | 10,2 | 13,5 |
| Rostock | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Estocolmo | 0 | 2,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dolor lumbar | | | | | | | |
| Chicago | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Detroit | 0 | 0 | 0 | 4,3 | 0 | 0 | 0 |
| Osaka | 2,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Rostock | 0 | 2,1 | 0 | 0 | 0 | 2,1 | 0 |
| Estocolmo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prurito | | | | | | | |
| Chicago | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Detroit | 33,3 | 27,3 | 20,7 | 17,0 | 20,0 | 18,7 | 12,7 |
| Osaka | 2,2 | 2,4 | 2,1 | 2,1 | 0 | 2,0 | 0 |
| Rostock | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Estocolmo | 0 | 5,6 | 15,6 | 6,4 | 0 | 2,9 | 5,4 |
| Hipotensión | | | | | | | |
| Chicago | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,3 | 0 |
| Detroit | 2,6 | 9,1 | 0 | 2,1 | 12,0 | 6,2 | 6,4 |
| Osaka | 46,7 | 33,3 | 54,2 | 44,7 | 50,0 | 51,0 | 43,2 |
| Rostock | 2,1 | 2,1 | 8,3 | 4,2 | 2,1 | 4,2 | 2,1 |
| Estocolmo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nauseas | | | | | | | |
| Chicago | 2,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Detroit | 10,3 | 4,5 | 7,5 | 8,5 | 2,0 | 8,3 | 0 |
| Osaka | 6,7 | 0 | 2,1 | 4,3 | 5,0 | 0 | 2,7 |
| Rostock | 0 | 0 | 2,1 | 2,1 | 0 | 10,4 | 2,1 |
| Estocolmo | 0 | 0 | 3,1 | 0 | 0 | 0 | 2,7 |
| Calambres | | | | | | | |
| Chicago | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Detroit | 15,4 | 13,6 | 3,8 | 4,3 | 16,0 | 12,5 | 19,1 |
| Osaka | 13,3 | 4,8 | 4,2 | 2,1 | 2,5 | 6,1 | 2,7 |
| Rostock | 12,5 | 10,4 | 12,5 | 12,5 | 4,2 | 6,2 | 8,3 |
| Estocolmo | 2,8 | 2,8 | 3,1 | 3,2 | 2,8 | 0 | 0 |

Leyenda: 1: Cuprofán en placas; 2:Cuprofán fibra hueca; 3: Acetato de celulosa 1,4 m²; 4: Polimetilmetacrilato; 5: Acetato de Celulosa 1,5 m²; 6: Polisulfona; 7: Copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato sódico (AN-69).

CAPITULO V

VALORACIÓN CLÍNICA DE LAS DIFERENTES CATEGORÍAS DE MEMBRANAS

A.L.Martín de Francisco

- Introducción.
 - Tipos de membranas
 - Distribución de las membranas
 - Razones para la confusión
- Enfermedad ósea amiloide
- Morbi-Mortalidad
- Infección
- Malnutrición
- Función renal residual
- Hipoxemia y cambios pulmonares
- Alteraciones agudas intradialíticas.
- Insuficiencia renal aguda
- Conclusiones
- Comentario final
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Cerca de medio millón de personas en el mundo se someten a hemodialisis. Ello significa que tres veces por semana su sangre contacta con materiales, aparatos y sistemas extraños al organismo. La capacidad de esos materiales de producir respuesta clínica en los pacientes es lo que llamamos biocompatibilidad.. Se trata de una respuesta inflamatoria que cuando es escasa y bien tolerada convierte al material en biocompatible, pero que cuando es intensa puede producir alteraciones.

Dentro del procedimiento de hemodiálisis, hemos de contemplar diferentes aspectos en este tema:

- 1) Biocompatibilidad de la solución de diálisis: Concentración de sodio, acetato o bicarbonato. etc.
- 2) Del procedimiento dialítico: Intermitente, continuo, secuencial.
- 3) De otros componentes: Líneas de sangre, acceso vascular.
- 4) Del esterilizante: Oxido de etileno, rayos gamma...
- 5) Del reuso: manual o automático.
- 6) Del procedimiento de esterilización: formol, hipoclorito, etc..
- 7) De los materiales residuales del procedimiento de fabricación.
- 8) Pero lo más importante, es la interacción entre la sangre y las membranas de diálisis, que es el tema al que nos vamos a referir.

Tipos de membranas de diálisis

En el mercado existen más de 200 membranas diferentes. Podemos agruparlas fundamentalmente en tres grupos :

1.- Celulósicas: el ejemplo es el cuprofán, que se obtiene de celulosa purificada (fibras de algodón).

2.- Celulósicas modificadas : como el acetato de celulosa ó el hemofán en las que la estructura polisacárida se modifica por el remplazamiento de diferentes radicales, con pequeños cambios en las características de las membranas.

3.- Sintéticas : se caracterizan por una menor intensidad de las interacciones sangre membrana. Se distinguen dos tipos según sus características:

-Hidrofílicas : Policarbonato, etilvinilalcohol.

-Hidrofóbicas: Polisulfona, poliamida, polimetilmetacrilato, poliacrilonitrilo (PAN). Son más porosas, con mayor ultrafiltración y lo más importante es que adsorben proteínas a su pared, lo que permite, aunque activen el complemento como el PAN ser biocompatibles ya que adsorben a su pared los productos de activación.

Distribución de las membranas de diálisis

En 1991 71% de los pacientes eran tratados con membranas de diálisis de las que un 83% eran celulósicas (1). Estos datos deben ser lógicamente analizados considerando la reutilización de las membranas de hemodiálisis que es muy elevada en los Estados Unidos.

La distribución era la siguiente:

| | HEMODIALISIS | | DPCA | TRASPLANTE |
|-------------|--------------|---|------|------------|
| | % TOTAL | M. Celulósicas/ M. Sintéticas (%) | | |
| Japón | 93,6 | 75/25 | 4,9 | 1,5 |
| Europa | 60,3 | 81/19 | 9,2 | 30,5 |
| EEUU | 65,3 | 95/5 | 12,7 | 22 |
| TOTAL | 71 | 83/17 | 9,3 | 19,7 |
| ESPAÑA (94) | 56 | 77/23 | 6 | 39 |

Membranas de diálisis y evolución clínica. Razones para la confusión

Existen múltiples publicaciones respecto a las membranas de diálisis pero la mayoría se refieren a estudios agudos, efectos adversos, problemas económicos y

raramente nos encontramos con publicaciones que se refieran a los efectos de las diferentes membranas sobre la morbilidad y mortalidad.

En un reciente editorial (2) se señalan las razones por las que no se ha profundizado suficientemente en el efecto de las membranas de diálisis en la evolución clínica. Resumidas son las siguientes:

- 1) La mayoría de las publicaciones son "*abstracts*".
- 2) La mayoría de las publicaciones se refieren a ensayos a corto plazo.
- 3) En los estudios retrospectivos, se mezclan periodos en los que salvo la membrana se han introducido cambios respecto a la duración de la diálisis, la cantidad de KT/V, control volumétrico de la ultrafiltración, la eritropoyetina... que pueden afectar los resultados.
- 4) Es muy difícil mantener el tratamiento con una membrana durante 5 - 10 años, sin cambiar la misma en ningún momento.
- 5) Existen al mismo tiempo aspectos no cuantificables pero que modifican el resultado final como cambios en el *staff*, disminución del interés en ese tema etc.

Revisaremos a continuación las diferentes aportaciones que relacionan las diferentes membranas con la evolución clínica.

MEMBRANAS Y EVOLUCION CLINICA

Enfermedad Ósea Amiloide

Se trata de un proceso que asocia síndrome del túnel carpiano, artropatía difusa, lesiones óseas líticas, fracturas patológicas con inflamación y tendinitis. Se produce por el depósito de fibrillas amiloides de polímeros de beta-2-microglobulina.

Esta enfermedad, se ha encontrado en pocos pacientes antes del inicio de hemodiálisis (3,4) y también en pocos pacientes durante el tratamiento con diálisis

peritoneal (5,6). Existe una evidencia cada vez mayor que responsabiliza a la bioincompatibilidad de las membranas de hemodiálisis , que produce una morbilidad importante en el paciente en tratamiento con hemodiálisis durante largo tiempo. Se trata de estudios retrospectivos por las dificultades comentadas anteriormente. Está claro que la incidencia de esta complicación aumenta con la duración de la diálisis y la edad de los pacientes.

Muchos estudios han encontrado una elevación en la incidencia de esta enfermedad en pacientes dializados con membranas celulósicas, en algunos casos con diferencias no significativas y en otros con diferencias claramente significativas. A continuación se dan unas citas bibliográficas necesarias para conocer el estado actual de este tema

Referencias bibliográficas más importantes que IMPLICAN A LAS MEMBRANAS CELULÓSICAS en la enfermedad ósea amiloide:

A) Biológicas

Zaoui P (7) y Memoli (8) Son dos estudios in vivo en los que los pacientes fueron dializados prospectivamente con membranas biocompatibles de polimetilmetacrilato y bioincompatibles de Cuprofan, demostrando un aumento pequeño (20%) pero estadísticamente significativo en la producción de beta-2-microglobulina por células mononucleares en los pacientes que fueron dializados de forma crónica con el Cuprofan.

Floege (9) Usando beta-2-microglobulina marcada con yodo 131 encuentran que en pacientes dializados con Cuprofan existe una velocidad de síntesis de beta-2-microglobulina 25% más alta que en aquellos dializados con membrana biocompatible aunque la diferencia debido al escaso número de casos no fue significativa.

D. Raimundo (10) Pacientes dializados con membranas biocompatibles de alto flujo tienen unos niveles plasmáticos pre-hemodiálisis de beta-2-microglobulina 30% más bajos que los pacientes dializados con membrana de Cuprofán .Es decir, que los

pacientes dializados con esta última fibra están crónicamente expuestos a altos niveles de beta2-microglobulina.

B) Clínicas

Vanpersele (11) comparó 106 pacientes en Cuprofán y 115 pacientes en poliacrilonitrilo (AN69) durante un intervalo de tiempo de 113 y 95 meses respectivamente. No observó diferencia en la incidencia del síndrome del túnel carpiano pero observó una diferencia significativamente más alta en la incidencia de quistes óseos entre 5 y 15 años. La diálisis con AN69 no prevenía la amiloidosis por beta-2-microglobulina pero sí posponía la aparición de los quistes óseos. El riesgo relativo de desarrollo de quistes óseos fue 5,59 veces más alto con el Cuprofán que con la diálisis con AN69. La diferencia en el riesgo relativo fue claramente más alta en el paciente mayor. Por ejemplo, un paciente de 60 años dializado con Cuprofán tiene 10 veces más de riesgos de desarrollar la enfermedad que un paciente similar pero en membrana de poliacrilonitrilo.

Chanard (13) comparó un grupo de 11 pacientes operados por el síndrome del túnel carpiano con un grupo control de 13 pacientes sin síndrome del túnel carpiano, ambos dializados por 10 años y medio. Los pacientes operados habían pasado mucho más tiempo con membranas de Cuprofán y menos tiempo con la membrana de AN69 que los pacientes control. Chanard de nuevo (14) examinó la incidencia del síndrome del túnel carpiano intervenido en dos grupos de 31 y 54 pacientes tratados respectivamente con AN69 y Cuprofán con un intervalo de tiempo de 5,7 años. La incidencia fue significativamente más alta en el grupo de Cuprofán que en el grupo de AN69.

Miura (15) estudió 30 pacientes dializados al menos 10 años en Cuprofán y AN69. Los 12 pacientes con quistes óseos habían recibido más diálisis con cuprofán y menos diálisis con AN69 que los 18 pacientes sin quistes.

Todas estas publicaciones coinciden en señalar los factores patogénicos en el desarrollo de la enfermedad amiloide:

- 1) Las membranas celulósicas producen un aumento en la síntesis y liberación de beta-2-microglobulina por la población mononuclear.
- 2) Las membranas celulósicas producen liberación de proteasas que favorecen la polimerización de la beta-2-microglobulina en amiloide.
- 3) Las membranas celulósicas de bajo flujo no absorben ni aclaran la beta-2-microglobulina de la circulación.
- 4) Las membranas biocompatibles favorecen el mantenimiento de la función renal residual y de la excreción endógena de beta-2-microglobulina.

Referencias bibliográficas más importantes que NO ENCUENTRAN DIFERENCIAS entre las diferentes membranas que expliquen la enfermedad ósea amiloide:

A) Biológicas

Con beta-2-microglobulina marcada con yodo 131 y con escaso número de pacientes otros trabajos no han demostrado una marcada diferencia en la velocidad de síntesis de beta-2-microglobulina (16,17).

B) Clínicas

Bruner (18) concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de quistes óseos periarticulares en pacientes dializándose 9 años o más con AN69 o membrana cellisca aunque el hecho de que un 30% de los pacientes no urémicos presenten estos quistes abre ciertas dudas sobre este trabajo.

Kessler (19) estudia 171 pacientes en hemodiálisis durante más de 10 años concluyendo que la artropatía asociada a la diálisis no fue significativamente menos prevalente en 15 pacientes tratados con AN69 que en 95 dializados con membrana de Cuprofan.

EN RESUMEN:

Parece razonable defender que la relación de la hemodiálisis con las membranas celulósicas en el desarrollo de la enfermedad ósea amiloide se debe a una combinación de un aumento en la síntesis, una ausencia en la extracción y unas condiciones que favorecen la polimerización de la beta-2-microglobulina.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTE EN HEMODIALISIS

No existen estudios randomizados sobre este tema. Destacaremos los siguientes estudios clínicos:

a) Estudios que apuntan a una MENOR morbi-mortalidad con membranas sintéticas

Chanard (20) Estudia dos grupos de 31 pacientes dializados con Cuprofán y con PAN encontrando un número de hospitalizaciones significativamente más altos para el grupo de Cuprofán (6 días por paciente al año) que en el grupo de PAN (2 días por paciente al año).

Hornberger (21) estudia 107 pacientes que fueron tratados con polisulfona de alto flujo que los compara con 146 tratados con celulosas no sustituidas. De los 80 pacientes que murieron durante el periodo de estudio 69 se encontraban en el grupo de diálisis convencional con celulosa no sustituida y 11 en el grupo de alto flujo aunque el KT/V en el grupo de alto flujo era de 1.14 versus 1.04 en el grupo convencional. La mortalidad predicha anual en el grupo de alto flujo fue de 9% y 20% en el grupo convencional.

En estudios realizados por Lowrie (22) incluyendo más de 340 unidades de diálisis de los EE.UU. encontró que el término medio de mortalidad fue inferior en aquellos que usaban también polisulfona

Hakim (23) analiza el riesgo relativo de mortalidad entre diferentes tipos de membranas con 1.338 pacientes todos ellos con bicarbonato. El riesgo relativo de muerte se analizó para cuprofán , sintéticas biocompatibles de alto flujo (Polisulfona y PAN) y bajo flujo semisintéticas (Hemofán, diacetato de celulosa). El riesgo relativo de mortalidad fue significativamente más alto en los pacientes dializados con membranas

celulósicas mientras que no existía diferencias entre las sintéticas y semisintéticas de alto o bajo flujo sugiriendo que al menos en parte este efecto es debido a la bioincompatibilidad.

Hakim (24) incrementa el KT/V de 0.8 a 1.2 y la membrana fue cambiada de celulosa a sintética. La mortalidad anual se redujo desde el 20% al 9%. En una reciente comunicación al Congreso Americano de S. Diego en Noviembre de 1995, este mismo autor estudia una serie de 4055 pacientes en hemodiálisis durante más de un año, comparando membranas celulósicas y sintéticas (agrupa sintéticas y semisintéticas). El riesgo de muerte por infección o por enfermedad coronaria fue significativamente inferior en las sintéticas.

En resumen, parecer ser que las características de biocompatibilidad de las membranas son importantes para explicar las diferencias en la mortalidad demostradas en estos estudios independientes.

b) Estudios que apuntan a una IGUAL morbi-mortalidad con membranas sintéticas

El estudio español (25) incluye 638 pacientes clasificados en 6 grupos que agrupan celulosa no sustituida, polisulfona y AN69, con acetato o con bicarbonato en ambos grupos. No se encontraron diferencias en la morbilidad entre los 6 grupos a 1 año.

Levin (26) estudia 607 pacientes en los que la mortalidad ajustada fue del 15% anual en aquellos dializados con membranas de celulosa no sustituidas versus un 6% en aquellos con polisulfona. Sin embargo datos más recientes del mismo grupo incluyendo 997 pacientes muestran que los riesgos relativos de mortalidad asociada con el uso de polisulfona versus el uso de celulosa no sustituida no demostraron una diferencia significativa ni para la muerte de causa cardiovascular ni otro tipo de muerte, pero sin embargo sí para la infección.(27)

De Oreo (28) estudia la mortalidad de dos cohortes no contemporáneas unos dializados con membrana de celulosa no sustituida y otros con polisulfona. Cada grupo

de 85 pacientes. La mortalidad al año y dos años en el grupo de celulosa fue del 14 y 26% respectivamente mientras que en el de polisulfona fue del 10 y 17%.

El grupo de Tassin (29) reporta una mortalidad a los 10 años del 25% en 445 pacientes que se dializan con este tipo de membranas y diálisis con acetato con un KT/V de cerca de 1.8.

El grupo de Minneapolis (30) usando acetato de celulosa con KT/V alrededor de 1.4 reportan también una baja mortalidad.

Bonomini (31) Se trata de un estudio retrospectivo de 122 paciente dializados en la misma unidad en los últimos 30 años, 64 con celulosa y 58 con sintética. Las curvas de supervivencia para ambos tipos de membrana no son estadísticamente diferentes: 68% a los 5 años y 51% a los 10 años. La morbilidad general medida por tiempo de hospitalización y por causas no fueron tampoco diferentes ni en cuanto a problemas cardiovascular ni infecciosos.

EN RESUMEN:

No está claro si el descenso de la mortalidad en los estudios retrospectivos en los que se cambia de una membrana de bajo flujo con activación del complemento a una membrana de alto flujo con poca activación del complemento se deben a la membrana propiamente dicha o al efecto de mayor capacidad de diálisis y de eliminación de toxinas. En cualquier caso para algunos las características de biocompatibilidad de las membranas de alto flujo parecen jugar un papel importante en las diferencias de mortalidad.

El problema de la biocompatibilidad de las membranas de diálisis y su efecto a largo plazo en la morbi-mortalidad de los pacientes, está sin resolverse por el momento. Es necesario randomizar los grupos al menos en estudios prospectivos que mantengan un mismo nivel de KTV y de albúmina sérica.

INCIDENCIA DE INFECCIÓN

La mortalidad de los pacientes en hemodiálisis relacionados con procesos infecciosos llega incluso a ser superior al 30% con un rango estable medio entre un 15% y un 20% (32) . Aunque existen muchas razones para predisponer a ese tipo de infecciones como : malnutrición, accesos repetidos a la fístula, sobrecarga de hierro.... Hay evidencia de que la membrana de hemodiálisis puede jugar un papel importante en esta susceptibilidad al producir cambios en la función de los granulocitos con alteración de la función fagocítica de defensa contra la infección.

Existe una evidencia cada vez mayor que la elección de la membrana de diálisis tiene un profundo efecto en la susceptibilidad a las infecciones. En particular los pacientes en diálisis con membranas celulosas pueden tener funciones macrocíticas alteradas importantes para la defensa contra la agresión bacteriana. Existen tres razones para soportar esta evidencia:

1. Los estudios que comparan la función celular fagocítica en el urémico versus el paciente en hemodiálisis y que comparan la función celular fagocítica durante la hemodiálisis crónica.

2. Los estudios que comparan los cambios intradialíticos en la función granulocítica con diferentes membranas.

3. Los estudios que comparan la morbi-mortalidad relacionada con las diferentes membranas de diálisis respecto a las infecciones.

En lo que respecta a este último punto hay que decir que existen muy pocos estudios con control prospectivo comparando la evolución de las infecciones en relación a las membranas.

Los estudios que analizan el efecto de las membranas son :

a) Estudios BIOLÓGICOS que apuntan a una menor incidencia de infección con membranas sintéticas

Himmelfard (33) ha demostrado que la adhesión de las células endoteliales está claramente disminuída cuando los neutrófilos se recogen durante la hemodiálisis con

membranas de celulosa pero no cuando los pacientes son dializados con la membrana de PMMA. Este defecto puede modificar la capacidad de los neutrófilos para salir a través de las células endoteliales a los lugares de infección. Lo mismo ocurre con los monocitos habiéndose documentado defectos en la función monocítica de los pacientes en hemodiálisis con membranas celulósicas.

Zaoui (34) ha demostrado que los pacientes en diálisis con membranas celulósicas presentan una expresión atenuada de la afinidad de los receptores de IL2 en las células mononucleares. Cuando se cambia a una membrana más biocompatible como el PMMA mejora la expresión de estos receptores y los pacientes tienen una más alta afinidad de los receptores IL2 comparable a los sujetos normales.

Degiannis y Donati (35-37) han encontrado diferencias en los pacientes dializados con Cuprofán y aquellos dializados con membrana biocompatible respecto a la disminución de la respuesta proliferativa, disminución en la generación de IL2 y en la reacción del cultivo mixto de linfocitos.

b) estudios CLINICOS que apuntan a una menor incidencia de infección con membranas sintéticas

Levin (38) encuentra una asociación entre el uso de las membranas celulósicas y una mayor elevada incidencia de la infección clínica. Concretamente en estudios retrospectivos que comparan las causas de mortalidad en 1.000 pacientes antes y después de que las membranas de hemodiálisis fueran cambiadas de una membrana celulósica a una membrana biocompatible de polisulfona, encontrando que la más significativa diferencia en la causa de muerte entre esos dos periodos de tiempo fue la incidencia de infección que disminuyó aproximadamente a la mitad durante el periodo en el que los pacientes fueron dializados con las membranas biocompatibles de polisulfona.

Hornberger (39) confirmó lo anterior estudiando la hospitalización por infecciones en pacientes que habían sido cambiados a una membrana de polisulfona encontrando una reducción a la mitad de las hospitalizaciones por infecciones.

Vanholder (40) estudia pacientes que se iniciaron y mantuvieron en hemodiálisis utilizando bien Cuprofan o Polisulfona, y fueron seguidos durante 20 semanas durante las cuales 8 de los 15 pacientes con Cuprofan desarrollaron septicemia clínica, mientras que ninguno con Polisulfona la desarrolló. Al mismo tiempo este aumento en la incidencia de las infecciones se correlacionó con la disminución de la respuesta granulocítica al estímulo fagocítico medida in vitro. El estudio sin embargo abarca muy pocos pacientes.

EN RESUMEN:

Así pues parece que los pacientes en hemodiálisis son susceptibles a la infección por defectos en la función granulocítica que pueden haber sido adquiridos durante la diálisis especialmente con membranas de celulosa. Al mismo tiempo hay evidencia que sugiere que existen también con estas membranas defectos en la función de los monocitos y de la inmunidad celular asociada con la uremia. Son necesarios estudios randomizados prospectivos de grandes poblaciones en hemodiálisis para clarificar este problema.

MALNUTRICION

Hay muchos estudios que han documentado la prevalencia de malnutrición lo mismo que los efectos adversos de esta malnutrición en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en hemodiálisis (41).

Las causas de malnutrición en el paciente urémico son :

1.- Anorexia: motivada por dietas poco atractivas, gastroparesia (diabéticos), medicación abundante, factores psico-sociales ó socio-económicos (soledad, depresión, pobreza), vómitos, diálisis inadecuada, etc.

2.- Aumento del catabolismo proteico motivado por :

a) Acidosis metabólica: es un estímulo para el catabolismo proteico. Normalmente casi un 50% de los pacientes tienen concentraciones prediálisis de

bicarbonato inferiores a 21 mmol/l. Es posible que este efecto catabólico de la acidosis sea más acusado en pacientes dializados con acetato.

b) Hemodiálisis :se ha demostrado que la hemodiálisis es un estímulo intermitente del catabolismo proteico, bien por reducción en la síntesis proteica, bien por aumento en la degradación .

La pérdida total de aminoácidos por sesión se calcula en 9 - 13 gramos , resultante de la pérdida de 5-8 g.. de aminoácidos libres (un tercio esenciales) y 4-5 g. ligados a péptidos. Esta pérdida de aminoácidos libres puede explicar el descenso en la síntesis proteica.

Efecto de las membranas sobre el catabolismo proteico . La hemodiálisis produce una reacción inflamatoria con producción de C3a, C5a, y la liberación de citoquinas como Il 1 ó TNF que pueden producir catabolismo proteico.

Bergstrom y cols (42, 43) demostraron que existe catabolismo protéico cuando los sujetos se exponen (no dializados) a las membranas celulósicas pero no cuando se exponen a la polisulfona o PAN.

Lindsay (44) ha comprobado que la relación entre la dosis de diálisis y la ingesta protéica fue diferente para diferentes membranas. Los pacientes dializados con membranas biocompatibles tenían una mayor ingesta protéica que aquellos dializados con aquella membrana no biocompatible

EN RESUMEN :

Es necesario una mayor confirmación con estos estudios prospectivos clínicos pero la evidencia hasta este momento sostiene la hipótesis de que la biocompatibilidad de la membrana juega un papel importante en el proceso catabólico asociado con la hemodiálisis y que puede ser un factor en la prevalencia de la malnutrición del paciente en hemodiálisis.

MANTENIMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL

Hay observaciones clínicas que demuestran que el inicio de la hemodiálisis reduce de forma bastante importante la función renal residual, de suerte que pacientes que se han mantenido durante tiempo con un filtrado glomerular de 8-10 ml/min, lo pierden rápidamente cuando comienzan el tratamiento con hemodiálisis, mientras que en el caso de la diálisis peritoneal se mantiene durante más tiempo. La posibilidad de que las membranas sintéticas, más biocompatibles prolonguen la función renal residual en el paciente crónico es objeto de debate en la actualidad

La infusión de plasma con factores de activación del complemento, o de sangre expuesta al contacto con membranas de cuprofán en ratas con insuficiencia renal aguda isquémica, prolonga la duración de la insuficiencia renal, efecto que no pudo comprobarse con sangre expuesta a membranas de poliacrilonitrilo (45).

Existen estudios en ratas con insuficiencia renal crónica expuestas, pero no dializadas, a membranas de cuprofán en las que la caída del filtrado glomerular es más rápida que en un grupo idéntico sometido al contacto con membranas de poliacrilonitrilo (46).

Así pues, en pacientes crónicos dializados con membranas que activan el complemento pudiera ser que se acelerara la pérdida de la función renal residual, tan importante en pacientes en diálisis por el efecto sobre el balance hidrosalino y sobre la eliminación de toxinas de mediano peso molecular.

En la actualidad se están realizando trabajos en pacientes que inician hemodialisis con diferentes membranas para clarificar estos aspectos. Un estudio multicéntrico randomizado y prospectivo español (47) estudia 22 pacientes (9 con polisulfona-PAN y 13 con cuprofán) encontrando un descenso de la función renal residual a los tres meses sin diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la serie es excesivamente corta para sacar conclusiones definitivas.

HIPOXEMIA Y CAMBIOS PULMONARES

La hipoxemia durante la diálisis se debe fundamentalmente a dos mecanismos:

Hipoventilación por la pérdida de CO₂ con la diálisis con acetato y

Aumento en el gradiente alvéolo arterial de oxígeno debido a la activación del complemento, y agregación granulocitaria con liberación de mediadores e inflamación a nivel de la microcirculación pulmonar.

Trabajos prospectivos randomizados usando hemodialisis con cuprofán o poliacrilonitrilo y acetato o bicarbonato, demuestran que la peor combinación fue acetato-cuprofán con una marcada elevación en el gradiente y reducción en la PO₂. La hemodialisis con la membrana biocompatible y con bicarbonato no produjo ningún cambio en el gradiente ni en la PO₂ (48). Así pues, los dos tipos de membranas tienen efectos marcadamente diferentes sobre la función pulmonar, aún cuando independientemente de la membrana usada el acetato tiene un efecto que conduce a la hipoventilación y descenso de la PO₂.

Las implicaciones clínicas de estas observaciones tienen importancia en pacientes dializados que tienen ya una función cardiopulmonar comprometida, particularmente en pacientes mayores y en aquellos con insuficiencia renal aguda. Trabajos recientes muestran una mejor evolución en pacientes con fracaso renal agudo dializados con membranas biocompatibles que en aquellos dializados con membranas bioincompatibles (49)

No está claro si el contacto repetido entre los neutrófilos activados y el endotelio pulmonar que ocurre con las membranas celulósicas puede tener consecuencias a largo plazo sobre la función pulmonar. Los granulocitos activados liberan elastasa y en trabajos preliminares (50) se ha visto que pacientes dializados con membranas celulósicas presentan una elevada concentración de fragmentos de elastina procedentes en su mayoría del parénquima pulmonar. Es posible entonces que los pacientes dializados crónicamente con membranas celulósicas sufran una fragmentación crónica de sus fibras de elastina y sean más propensos al desarrollo de cambios enfisematosos que los pacientes dializados con membranas biocompatibles.

ANEMIA

Hakim ha realizado estudios que sugieren un aumento en la fragilidad osmótica de los hematíes, (consecuencia del ataque por los productos derivados de la activación del complemento), en pacientes dializados con membrana de cuprofán en contraposición con los mismos pacientes dializados con una membrana biocompatible. Se abre un campo de investigación como puede ser la sensibilidad a diferentes dosis de eritropoyetina .

COMPLICACIONES INTRADIALITICAS

Las membranas celulósicas bioincompatibles producen activación del complemento que es máxima a los 15 minutos. Los productos de la activación del complemento como C3a y C5a son potentes biológicamente con efectos como: contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, liberación de histamina entre otros.

Walker y cols (51) estudiaron animales expuestos a sangre en contacto con membranas activadoras del complemento desarrollando cambios electrocardiográficos de isquemia, elevación aguda de la presión arterial pulmonar, reducción aguda del gasto cardíaco, aumento de la permeabilidad vascular y liberación de histamina. Estos mismos cambios se reproducen al inyectar C5a.

La traducción clínica de estas alteraciones son las manifestaciones que se presentan con el uso de membranas celulósicas. Muchos estudios doble ciego han demostrado diferencias en la aparición de síntomas como: dolor torácico, dolor de espalda, o dificultad respiratoria entre membranas que activen o no el complemento (52,53). Se trata del llamado síndrome del primer uso, que afecta a un 10% de los pacientes que se dializan con membranas de cuprofán.

Otros datos sugieren por contrario que la biocompatibilidad de la membrana no tiene relación con las complicaciones intradialíticas como el síndrome del primer uso, calambres, náusea, dolor de cabeza, dolor torácico y de espalda, hipotensión, o fiebre. Un estudio de Collins (54) comparó los dializadores de Cuprofán y AN69 y no encontró diferencias en las complicaciones agudas o a corto plazo entre los dos dializadores

(episodios de hipotensión, infusión de salino, vómitos, calambres, e índice de síntomas).

El bloqueo por los IECAS de la enzima bradikinasas permite que se generen grandes cantidades de bradiquinina cuando la sangre contacta con poliacrilonitrilo, una membrana que induce generación de bradiquinina, pero no con cuprofán (55), produciéndose una fuerte reacción anafiláctica.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Existen varios estudios experimentales que investigan el papel de los neutrófilos activados y de los factores de activación del complemento en el animal con fracaso renal agudo. Se produce un efecto vasoconstrictor con infiltración de los neutrófilos activados en el parénquima renal que prolonga la fase oligúrica en todos ellos (56)

Hakim y cols (57) estudian prospectivamente 72 pacientes con insuficiencia renal aguda que requieren hemodialisis. 62% del grupo dializado con la membrana biocompatible polimetil metacrilato recuperaron la función renal en comparación con 37% de del grupo dializado con cuprofán. De los 20 pacientes de cada grupo que no presentaron inicialmente oliguria sobrevivieron un total de 80% en el grupo polimetilmetacrilato y 40% en el grupo cuprofán. Las membranas utilizadas no se diferenciaban por sus propiedades depurativas pero sí por la activación del complemento.

La hemodialisis con membranas biocompatibles en el fracaso renal agudo es un avance importante en esta importante causa de mortalidad.

CONCLUSIONES

La hemodialisis es un tratamiento crónico que pone en contacto la sangre del paciente con una membrana ó filtro, tres veces por semana, durante tres ó cuatro horas por sesión. La membrana biocompatible es aquella que evoca un menor número de respuestas inflamatorias en el organismo humano.

De lo anteriormente comentado podemos concluir los siguientes puntos:

1.- Entre las diferentes membranas existentes en el mercado, según su biocompatibilidad, podemos clasificarlas en :

a) **Membranas celulósicas altamente bioincompatibles**, con consecuencias clínicas demostradas y de erradicación a muy corto plazo: Cuprofan.

b) **Membranas celulósicas bioincompatibles**, con consecuencias clínicas probables: Hemophan, acetato de celulosa

c) **Membranas intermedias**, con consecuencias clínicas no demostradas : etilil vinil alcohol, policarbonato, polimetilmetacrilato, poliacrilonitrilo, triacetato de celulosa.

d) **Membranas biocompatibles**: Polisulfona, AN69, Poliamida.

2.- Las membranas celulósicas favorecen el desarrollo de enfermedad ósea amiloide por una combinación consistente en aumento de la síntesis, ausencia de extracción, y por facilitar la polimerización de beta 2 microglobulina.

3.- Aunque no existen estudios randomizados prospectivos que analicen la influencia de las diferentes membranas en la morbi-mortalidad de los pacientes en diálisis, las características de biocompatibilidad - transporte de las membranas de alto flujo (polisulfona, AN69, poliamida) parecen jugar un papel importante.

4.- Los pacientes en hemodialisis con membranas celulósicas son más susceptibles a la infección por defectos en la función granulocítica, monocítica y en la inmunidad celular. Se precisan no obstante estudios de grandes poblaciones.

5.- La biocompatibilidad de la membrana juega un papel importante en el proceso catabólico asociado a la hemodialisis y puede ser un factor importante en la malnutrición de estos pacientes.

6.- Es posible un efecto, no demostrado clínicamente, en la preservación de la función renal residual por las membranas biocompatibles.

7.- Las membranas bioincompatibles tienen un efecto nocivo sobre la función pulmonar de forma aguda, pero no están claras las consecuencias a largo plazo.

8.- Las membranas celulósicas bioincompatibles producen complicaciones intradialíticas agudas.

9.- La evolución del fracaso renal agudo es más favorable con el empleo de membranas biocompatibles.

COMENTARIO FINAL

Aunque no existen estudios clínicos prospectivos randomizados, parece claro que a igualdad de precio, nadie dudaría en indicar membranas sintéticas biocompatibles de alto flujo (AN69, polisulfona, poliamida) ó las llamadas intermedias. Las membranas de cuprofán deben desaparecer y facilitar el empleo de las membranas más biocompatibles, especialmente en pacientes mayores y en aquellos no susceptibles de trasplante renal.. Se deben fomentar estudios clínicos prospectivos, especialmente aquellos que estudien la función renal residual y la morbimortalidad a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Klinkmann H, Vienken J. Membranes for dialysis Nephrol.Dial.Trasplant 1995,10:39-35
- 2) Daurgidas J.T. The possible effects of dialyser membrane on morbidity and mortality. Nephrol.Dial.Trasplant 1994, 9: 145-149.
- 3) Zingraff JJ, Noel L-H, Bardin T, Atienza C et al. Beta 2-Microglobulin amyloidosis in chronic renal failure (Letter). N.Englan J Med 1990; 323: 1070-1071.
- 4) Morinière Ph, Maire A, El Esper N et al. Destructive spondyloartopathy with b2-Microglobulin amyloid deposits in a uremic patient before chronic hemodialysis. Nephron 1991; 59: 654-657.

- 5) Gagnon RF, Lough JO, Bourgooin PA. Carpal tunnel syndrome and amyloidosis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Can Med Assoc J* 1988; 139: 753-755.
- 6) Cornélis F, Bardín T, Faller B et al. Rheumatic syndromes and b2-Microglobulin amyloidosis in patients receiving long-term peritoneal dialysis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 785-788.
- 7) Zaoui P, Stone WJ, Hakim RM: Effects of dialysis membranes on b2-m production and cellular expression. *Kidney Int* 38: 962-968, 1990.
- 8) Memoli B, Libetta C, Rampino T: Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int*42: 320-326, 1992.
- 9) Floege J, Bartsch A, Schulze M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC: Turnover of I-b2-m in hemodialyzed patients. *J. Lab Clin Med* 118: 153-165, 1991.
- 10) Di Raimondo CR, Pollak VE: b2-m kinetics in maintenance hemodialysis: A comparison of conventional and high-flux dialyzers and the effects of dialyzer reuse. *Am J Kidney Dis* 5:390-395, 1989.
- 11) van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J and the Working Party on Dialysis Amyloidosis. Effect if dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis related amyloidosis. *Kidney Int* 1991: 39; 1012-1019.
- 12) Athanasou NA, Ayers D, Rainey AJ, Oliver DO, -Duthie RB. Joint and systemic distribution of dialysis amyloid. *Q J Med* 1991, 78: 205-214.
- 13) Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Roujoulch H, Melin JP. Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis (Letter). *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1170-1171.
- 14) Chanard J, Bindi P, Lavaud S et al. Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. *Br Med J* 1989; 298: 867-868.

- 15) Miura Y, Ishiyama T, Inomata A et al. Radiolucent bone cysts and the type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron* 1992; 60: 268-273.
- 16) Vincent C, Chanard J, Caudwell V, Lavaud S, Wong T, Revillard J-P: Kinetics of I-b₂m turnover in dialyzed patients. *Kidney Int* 42: 1434-1443, 1992.
- 17) Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K: b₂-m kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int* 39: 909-919, 1991.
- 18) Brunner FP, Brynger H, Ehrich JHH et al. Case control study on dialysis arthropathy: the influence of two different dialysis membranes: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 432-436.
- 19) Kessler M, Netter P, Azoulay E et al. Dialysis-associated arthropathy: a multicentre survey of 171 patients receiving hemodialysis for over 10 years. *Dr J Rheumatol* 1992; 31: 157-162.
- 20) Chanard J, Brunois JP, Melin JP, Lavaud S, Toupance O: Long term results of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs* 6: 262-266, 1982.
- 21) 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.
- 22) Lowrie EG, Lew NL, Liu Y: Evaluation of facility attributes associated with the standardised mortality ration (SMR). Internal Memorandum, NMC, March 30, 1993.
- 23) Hakim RM, Stannard D, Port F, Held P. The effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients in the USA. *JASN Abstract of the ASN1994*, pag 451.
- 24) Hakim RM, Lawrence P, Schulman G, Breyer J, Ismail N. Increasing dose of dialysis improves mortality and nutritional parameters in hemodialysis patients. *J. Am Soc Nephrol* 1992; 3: 367.

- 25) Martín-Malo A, Castillo D. Adequacy of dialysis: Is it really determined by the type of membrane and buffer? Proc Eur Dial Transplant Assoc 1993; 147.
- 26) Levin NW, Dumler F, Zasuwa G, Stalla K. Mortality comparison between conventional and high flux dialysis. J Am Soc Nephrol 1990; 1: 365.
- 27) Levin NW, Zasuwa GA, Dumler F. Effect of membrane type on cause of death in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1991; 2: 335.
- 28) DeOreo PB. analysis of time, nutrition, and Kt/V as risk factors for mortality in dialysis patients. J. Am Soc. Nephrol 1991; 2: 321.
- 29) Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int 1992; 41: 1286-1291.
- 30) Collins AJ, Liao M, Umen A, Hanson G, Keshaviah P. Diabetic hemodialysis patients treated with a high Kt/V have a lower risk of death than standard Kt/V. J Am Soc Nephrol 1991; 2: 318.
- 31) Bonomini V, Coli L, Feliciangeli G, Mosconi G, Scolari MP. Long term results: Cellulosic vs. synthetic membranes. En Dialysis Membranes: Structure and Predictions. Contrib. Nephrol. Basel, Karger 1995, vol 113, 120-134.
- 32) Himmelfarb J, Hakim R.M. Biocompatibility and risk of infection in haemodialysis patients. Nephrol Dial. Transplant. 1994, 9: 138-144
- 33) Himmelfarb J, Zaoui P, Holbrook D, Hakim RM: Modulation of granulocyte LAM-1 and MAC-1 during dialysis. A prospective, randomised controlled trial. Kidney Int 41: 388-395, 1992.
- 34) Zaoui P, Green W, Hakim RM: Hemodialysis with cuprophane membrane modulates interleukin-2 expression. Kidney Int 39: 1020-1026, 1991.
- 35) Degiannis D, Czarnecki M, Donati D: Normal T lymphocyte function in patients with end stage renal disease hemodialyzed with high-flux polysulfone membranes. Am J Nephrol 10; 276-282, 1990.

- 36) Degiannis D, Czarnecki M, Hornung N, Raskova J, Raska K Jr: Mixed lymphocyte reaction-induced release of soluble IL-2 receptor. *Transplantation* 51: 518-523, 1991.
- 37) Donati D, Degiannis D, Coates N, Raskova J, Raska K Jr: Effects of hemodialysis on activation of lymphocytes: Analysis by an in vitro model. *J Am Soc Nephrol* 2: 1490-1497, 1992.
- 38) Levin NW, Zasuwa G, Dumler F: Effect of membran types on causes of death in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol (abstract)* 2: 335, 1991.
- 39) 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.
- 40) Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, Hakim R. Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross-sectional study. *Kidney Int* 1991; 39: 320-327.
- 41) Hakim RM, Levin N: Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21: 125-137, 1993.
- 42) Gutierrez A, Alvestrand A, Wahren J, Bergstrom J: Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int* 38: 487-494, 1990.
- 43) Gutierrez A, Alverstrand A, Bergstrom J: Membrane selection and muscle protein catabolism. *Kidney Int* 42: S86-S90, 1992.
- 44) Lindsay RM, Spanner EA, Heidenheim P, Kortas C, Blake PG: PCR, Kt/V and membrane. *Kidney Int* 43 (Suppl 41): S268-S273, 1993.
- 45) Schulman G, Fogo A, Gung A, Badr K, Hakim R. Complement activation retards resolution of acute ischemic renal failure in the rat. *Kidney Int* 1991; 40: 1069-1074.

- 46) Gung A, Schulman G, Hakim R. Hemodialysis membrane choice influences maintenance of residual renal function (RRF) in an animal model. J Am Soc Nephrol (abstract) 2: 327, 1991.
- 47) Caramelo C, Alcazar R, Gallar P, Teruel JL, Velo M, Ortega O, Galera A, Da Silva M. Choice of dialysis membrane does not influence the outcome of residual renal function in hemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant 1994, 9:675-677
- 48) De Backer WA, Verpooten GA, Borgonjon DJ, Vermeire PA, Lins RL, De Broe ME. Hypoxemia during hemodialysis; effects of different membranes and dialysate compositions. Kidney Int 1983; 23: 738-743.
- 49) Hakim RM, Wingard RL, Lawrence P, Parker RA, Schulman G. Use of biocompatible membranes improves outcome and recovery from acute renal failure. J Am Soc Nephrol 1992; 3: 367.
- 50) Hakim RM Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. Kidney Int. 1993,44:484-494.
- 51) Walker JF, Lindsay RM, Peters SD, Sibbalb WJ, Linton AL: A sheep model to examine the cardiopulmonary manifestations of blood dialyser interactions. Am Soc Artif Int Organ; 6: 123-130, 1983.
- 52) Bok DV, Pascual L, Herberger C, Levin NW: Effect of multiple use of dialyzers on intradialytic symptoms. Proc Clin Dial Transpl Forum 10: 92-98, 1980.
- 53) Robson MD, Charoenpanich R, Kant KS: Effect of first and subsequent use of hemodialyzers on patient well being. Am J Nephrol 6: 101-106, 1986.
- 54) Collins DM, Lambert MB, Tannenbaum JS, Oliverio M, Schwab SJ: Tolerance of hemodialysis: A randomised prospective trial of high flux versus conventional high efficiency hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol 1993,4: 148-154.

- 55) Lemke HD, Fink E: Accumulation of bradykinin formed by the AN69 or PAN 17DX-membrane is due to the presence of an ACE-inhibitor in vitro. J Am Soc Nephrol (abstract) 3: 376, 1992.
- 56) Schulman G, Fogo A, Gung A, Badr K, Hakim R. Complement activation retards resolution of acute ischemic renal failure in the rat. Kidney Int 40:1069-1074, 1991.
- 57) Hakim RH, Wingard RL, Parker RA. Effect of dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med 1994, 331:1338-1342

CAPITULO VI

EXTENSIÓN DEL USO DE LAS DIFERENTES CATEGORÍAS DE MEMBRANAS

R. Martín Hernández

Desde la introducción en la década de los 60 de la Hemodiálisis en la práctica clínica y de forma paralela a la aparición de nuevos conocimientos sobre la uremia, ha sido constante la aparición de nuevas tecnologías destinadas a tratar de conseguir en cada momento y de acuerdo con dichos conocimientos, lo que se ha llamado de una forma empírica "diálisis óptima".

Una de las tecnologías que más ha evolucionado en los últimos años en el tratamiento de la insuficiencia renal, ha sido el tipo de 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 una composición y naturaleza química diferentes que permiten la fabricación de membranas con propiedades biológicas particulares y una gran variabilidad en su espectro de transferencia de masas.

Ante esta amplia oferta de membranas para hemodiálisis, la elección del tipo y composición de la misma en cada uno de los enfermos sometidos a tratamiento substitutivo, ha venido dada hasta el momento actual, por una parte por la decisión personal de los Nefrólogos que en base a sus conocimientos y experiencias así como a la gran cantidad de trabajos existentes en la literatura, indican qué membrana se debe utilizar en cada caso. Sin duda no son despreciables en esta elección los mecanismos de presentación información y "marketing" llevados a cabo por la industria para dar a conocer e introducir sus productos en los distintos hospitales. La segunda variable en la elección de la membrana, viene dada por la disponibilidad económica de cada centro o

unidad para asumir el mayor coste que supone la utilización de algunas de las membranas existentes en el mercado.

No existe en España o en los Países Europeos excepto casos puntuales en algún centro aislado, información oficial y contrastada sobre la utilización de los distintos tipos de membranas en Hemodiálisis. Los únicos datos existentes, no siempre concordantes entre sí, son facilitados por casas comerciales del sector y por tanto deben ser analizados con las lógicas reservas que condicionan la existencia de legítimos fines comerciales.

Con el fin de conocer de primera mano la utilización de los diferentes tipos de membranas en España y en otros países de nuestro entorno, se ha realizado un exhaustivo análisis de los datos existentes en el Registro de la E.D.T.A. sobre los diferentes tipos de dializadores utilizados en cada país, que son recogidos en el cuestionario que anualmente la E.D.T.A. remite a todos los centros inscritos en su registro. Para tener acceso a los datos del Registro de la E.D.T.A. y poder proceder a su análisis se ha contado con la imprescindible y fundamental ayuda del Dr. F. Valderrábano, "Keyman" del mismo que ha facilitado 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. Para conocer la composición y características de algunos modelos menos conocidos o no utilizados en España, se ha solicitado información a las casas comerciales suministradoras. Se han utilizado también los datos de Registro de la EDTA publicados en Nephrol Dial Transplant vol. 10, sup 5 (1995).

1) ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EN LA E.D.T.A.

1.1 DATOS GENERALES DEL REGISTRO

El registro de EDTA contiene información de 35 países adscritos al mismo, pertenecientes a Europa, África y Asia; si bien en el año 93 recibió información de 33 países que en conjunto, cuentan con una población de 656 millones de personas. Como muestra la tabla siguiente, cuenta con 2824 centros de Diálisis conocidos, de los

cuales en el año 93 respondieron al cuestionario remitido un 66% (rango entre 11% y 100%); en 13 países la respuesta es mayor al 80%.

| REGISTRO | Nº CENTROS IDENTIFICADOS | Nº CENTROS RESPONDEN | % DE RESPUESTAS |
|----------|--------------------------|----------------------|-----------------|
| E.D.T.A. | 2824 | 1864 (66%) | 66 |

La tabla siguiente muestra el numero de enfermos, la modalidad de diálisis y la prevalencia de la Insuficiencia Renal Crónica según la EDTA. La prevalencia de la IRCT en tratamiento substitutivo se encuentra entre 598 enfermos/millón de España y 10 de Marruecos, 12 Túnez y 14 de Argelia. Los pacientes tratados mediante hemodiálisis representan un 53.6% con un rango entre 20.6% del Reino Unido y mas del 90% en algunos países de África y de la antigua Europa del Este.

| REGISTRO | ENFERMOS EN: | | | | |
|----------|----------------|--------------|---------------|---------------|-----------|
| | H.D. | DPCA | T.F.(.) | IRCT | IRCT/pm p |
| E.D.T.A. | 105832 (53.6%) | 17188 (8.6%) | 74701 (37.8%) | 197721 (100%) | 296 |

(.) TF: Trasplante funcionante

El número de enfermos en tratamiento substitutivo con hemodiálisis a 31 de Diciembre, de 1993 era de 105833 de los cuales en 62% de los casos, se ha conseguido identificar el dializador utilizado.

| REGISTRO | Nº ENFERMOS EN H.D. | DIALIZADOR IDENTIFICADO | |
|----------|---------------------|-------------------------|----|
| | | Nº | % |
| E.D.T.A. | 105833 | 65187 | 62 |

Con el fin de poder identificar la procedencia de los datos del Registro dada la gran heterogeneidad de los países que facilitan información al mismo; sus grandes diferencias en el PNB y en la renta per cápita que oscila entre los 600 dólares de Egipto a los 37.000 de Suiza, en la siguiente tabla se muestran los mismos datos del punto anterior agrupando los países en relación con su nivel de desarrollo.

| PAÍSES | Nº HABITANTES (millones) | PREVALENCIA IRCT/PMP | Nº ENFERMOS EN H.D. (%) | DIALIZADOR IDENTIFICADO |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| EUROPA OCCIDENTAL | 376,427 | 470 | 90.963 (86%) | 56.708 (87%) |
| EUROPA ORIENTAL | 97,307. | 127 | 9.912 (9.3%) | 4.644 (7.1%) |
| NORTE ÁFRICA | 117,553 | 24 | 1.888 (1.8%) | 1.730 (2.7%) |
| ASIA MENOR | 64,400 | 95 | 3.070 (2.9%) | 2.105 (3.2%) |
| TOTAL EDTA | 655,687 | 301 | 105.833 (100%) | 65.187 (100%) |

De los datos expuestos en la tabla anterior, puede deducirse que tanto para el número de enfermos en hemodiálisis como para el tipo de dializador utilizado, la información del Registro de la EDTA corresponde en un 87% a países Europeos de nuestro entorno, y por tanto es homologable a la situación española.

1.2 TIPO DE DIALIZADOR

La clasificación según el tipo de dializador, muestra que el 90% de los enfermos utilizan dializadores capilares.

| CAPILAR | PLACA | KIIL | COIL | HEMOFILTRACIÓN |
|---------|-------|------|------|----------------|
|---------|-------|------|------|----------------|

| | | | | |
|-------------|-----------|-----|----|----------|
| 59254 (90%) | 5932 (9%) | 114 | 11 | 866 (1%) |
|-------------|-----------|-----|----|----------|

1.3 DATOS DE LOS PAÍSES DE EUROPA OCCIDENTAL

Para analizar el tipo de membranas utilizadas en el Registro y buscando que los resultados obtenidos pudieran ser homogéneos y homologables, se ha seleccionado un grupo de países del conjunto de la EDTA en base al cumplimiento de los dos requisitos siguientes:

- 1) Se han tenido en cuenta únicamente los datos de países de Europa Occidental cuyo nivel de renta y financiación del sistema sanitario permite la utilización de todo tipo de membranas.
- 2) Se han analizado, únicamente, los datos de aquellos países de Europa Occidental cuyo nivel de respuesta al cuestionario permite identificar al menos el 50% de los dializadores utilizados.

La siguiente tabla, muestra los datos básicos de los países seleccionados conforme a los criterios descritos. Como puede observarse, han sido excluidos países como Reino Unido, Suecia, Dinamarca u Holanda con una alta respuesta al Registro pero que no comunican en el cuestionario el dato del dializador utilizado.

| PAÍSES | Nº HABIT. MILLONES | Nº ENFER. HEMOD. | Nº ENFER. D. PERIT. | Nº ENFER. TRAS. FUNC. | TOTAL Enf. IRCT (PREV/PMP) |
|-------------|--------------------|------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|
| AUSTRIA | 7.730 | 1810 | 169 | 1423 | 3402 (440/M) |
| BÉLGICA | 9.968 | 3066 | 206 | 2310 | 5582 (560/M) |
| FRANCIA | 56.686 | 16429 | 1665 | 12583 | 30673 (541/M) |
| ALEMANIA E. | 16.691 | 3461 | 260 | 943 | 4664 (279/M) |
| ALEMANIA W | 61.337 | 16663 | 2037 | 5659 | 24359 (397/M) |
| ITALIA | 57.719 | 17218 | 2209 | 7450 | 26877 (466/M) |
| LUXEMBURGO | 0.378 | 174 | 10 | 56 | 240 (585/M) |
| NORUEGA | 4.259 | 244 | 52 | 1730 | 2026 (471/M) |
| ESPAÑA | 39.045 | 12952 | 1356 | 9074 | 23382 (598/M) |
| SUIZA | 6.740 | 1575 | 330 | 1856 | 3761 (558/M) |
| TOTAL | 260.164 | 73592 | 8294 | 43083 | 124969 (480/M) |

La siguiente tabla muestra el número de centros de diálisis, índice de respuestas al registro, nº de enfermos en hemodiálisis y nº de dializadores identificados en cada uno de los países de la muestra y en el conjunto de la EDTA.

| PAÍSES DEL REGISTRO | Nº DE CENTROS | | Nº DE ENFERMOS | |
|---------------------|---------------|-----------|----------------|-------------------------|
| | IDENTIFICADOS | RESPONDEN | EN H.D. | DIALIZADOR IDENTIFICADO |
| AUSTRIA | 47 | 40 (87%) | 1810 | 1096 (0%) |
| BÉLGICA | 61 | 52 (6%) | 3066 | 2026 (6%) |
| FRANCIA | 265 | 222 (4%) | 16428 | 13915 (5%) |
| ALEMANIA E | 125 | 81 (5%) | 3461 | 2843 (2%) |
| ALEMANIA W | 430 | 262 (1%) | 16663 | 12239 (3%) |
| ITALIA | 649 | 330 (1%) | 17218 | 13223 (7%) |
| LUXEMB | 5 | 5 (00%) | 174 | 174 (00%) |
| NORUEGA | 20 | 18 (0%) | 244 | 244 (00%) |
| ESPAÑA | 228 | 140 (1%) | 12952 | 6375 (9%) |
| SUIZA | 46 | 35 (6%) | 1575 | 1031 (5%) |
| TOTAL | 1811 | 1149 (3%) | 73592 | 53166 (2%) |
| E.D.T.A. | 2824 | 1864 (6%) | 105833 | 65187 (62%) |

1.4 TIPO DE MEMBRANAS UTILIZADAS

En la información codificada, facilitada por el Registro para la elaboración de este informe se han contabilizado un total de 449 modelos de dializadores diferentes, que pertenecen a 18 marcas comerciales. La agrupación de los mismos en base al tipo membrana utilizada en su fabricación nos ha permitido identificar 10 tipos de membranas diferentes. También en base a los datos facilitados por el Registro, en las siguientes tablas se muestran el número de enfermos que utilizaron los distintos tipos de membranas de diálisis en el año 93 en cada uno de los países Europeos seleccionados para el análisis, así como el porcentaje de utilización de cada membrana.

| MEMBRANAS | LUXEMBURGO | FRANCIA | ITALIA | AUSTRIA | BÉLGICA |
|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| CUPROFÁN | 40 (22.8%) | 2801 (20.1%) | 5744 (43.3%) | 457 (41.8%) | 393 (19.3%) |
| ACET. CEL | 7 (4.0%) | 2414 (17.3%) | 1001 (7.5%) | 176 (16.0%) | 330 (16.2%) |
| HEMOFÁN | -0- | 1773 (12.7%) | 759 (5.7%) | 180 (15.0%) | 305 (15.0%) |
| DIACET. CEL | -0- | 651 (4.6%) | 87 (0.6%) | 108 (9.8%) | 6 (0.2%) |
| TRIACT. CEL | 58 (33.1%) | 545 (3.9%) | 84 (0.6%) | 0 | 118 (5.8%) |
| P.A.N. | 9 (5.1%) | 2883 (20.7%) | 2339 (17.6%) | 2 (0.1%) | 134 (6.6%) |
| POLISULFONA | 59 (33.7%) | 1861 (13.3%) | 1750 (13.2%) | 150 (13.6%) | 720 (35.5%) |
| P.M.M.A. | -0- | 759 (5.4%) | 1184 (8.9%) | 0 | 0 |
| POLIAMIDA | 2 (1.1%) | 219 (1.6%) | 255 (1.9%) | 9 (0.8%) | 3 (0.1%) |
| EVAL | -0- | 9 (-0.0%) | 30 (0.2%) | 12 (1.0%) | 17 (0.8%) |
| TOTAL | 174 (100%) | 13915 (100%) | 13223 (100%) | 1096(100%) | 2026 (100%) |
| MEMBRANAS | ALEMANIA-E. | ALEMANIA -O | ESPAÑA | SUIZA | NORUEGA |
| CUPROFÁN | 673 (23.5%) | 5422 (44.2%) | 3123 (48.9%) | 92 (8.9%) | 104(42.0%) |
| ACET. CEL | 421 (14.8%) | 694 (5.6%) | 1227 (19.2%) | 178 (17.2%) | -0- |
| HEMOFÁN | 425 (15.0%) | 1204 (9.8%) | 255 (4.0%) | 109 (10.6%) | 99 (40.5%) |
| DIACET. CEL | 208 (7.3%) | 272 (2.2%) | 203 (3.1%) | 11 (1.1%) | -0- |
| TRIACT. CEL | 83 (3.1%) | 124 (1.1%) | 62 (0.9%) | 271 (26.2%) | -0- |
| P.A.N. | 117 (4.1%) | 566 (4.6%) | 614 (9.6%) | 38 (3.8%) | -0- |
| POLISULFONA | 815 (28.6%) | 3397 (27.7%) | 528 (8.2%) | 303 (29.4%) | 35 (14.3%) |
| P.M.M.A. | 55 (1.9%) | 265 (2.1%) | 290 (4.5%) | 11 (1.1%) | 5 (2.0%) |
| POLIAMIDA | 46 (1.5%) | 281 (2.2%) | 45 (0.7%) | 18 (1.7%) | -0- |
| EVAL | -0- | 15 (0.1) | 25 (0.4%) | -0- | -0- |
| TOTAL | 2843 (100%) | 12239 (100%) | 6375 (100%) | 1031 (100%) | 244 (100%) |

En términos globales, la utilización de los distintos tipos de membranas que se muestra en la siguiente tabla, pone de manifiesto que el cuprofán sigue siendo con diferencia la membrana mas utilizada tanto en los países de Europa analizados como en la EDTA en su conjunto.

| MEMBRANAS | PAÍSES EUROPA OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|--------------------|-------------------------------------|---------------------|
| CUPROFÁN Y SIM | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| CEL REGENERADAS | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| ACET. CEL | 6451 (12.1%) | 6997 (10.7%) |
| HEMOFÁN | 5109 (9.6%) | 6194 (9.5%) |
| DIACET. CEL | 1561 (2.9%) | 2426 (3.7%) |
| TRIACET. CEL | 1335 (2.5%) | 1335 (2.1%) |
| CEL MODIFICADAS | 20556 (27.2%) | 16952 (26.0%) |
| P.A.N. | 6702 (12.6%) | 6802 (10,4%) |
| POLISULFONA | 9618 (18.1%) | 10605 (16.2%) |
| P.M.M.A. | 2569 (4.8%) | 2673 (4.1%) |
| POLIAMIDA | 879 (1.6%) | 921 (1.4%) |
| EVAL | 108 (0.3%) | 292 (0.4%) |
| MEM SINTÉTICAS | 19876 (37.3%) | 21293 (32.6%) |
| TOTAL | 53166 (100%) | 65187 (100%) |

Si agrupamos los diferentes tipos de membranas atendiendo a alguno de los criterios de clasificación mas frecuentes existentes en la literatura, los resultados son los siguientes.

A) SEGÚN SU COMPOSICIÓN:

Tanto en la EDTA como en los países Europeos, las membranas celulósicas tienen una mayor utilización que las sintéticas. Dentro de las membranas celulósicas, son las regeneradas las de mayor utilización.

| ÁMBITO | M. CELULÓSICAS | M. SINTÉTICAS |
|--------------------------|----------------|---------------|
| PAÍSES EUROPA OCCIDENTAL | 33290 (62.6%) | 29876 (37.4%) |
| E.D.T.A. | 43894 (67.3) | 21290 (32.7%) |

| PAÍSES | M. CELULÓSICAS | M. SINTÉTICAS |
|------------|----------------|---------------|
| AUSTRIA | 921 (84.8%) | 175 (15.2%) |
| BÉLGICA | 1152 (56.8%) | 874 (43.2%) |
| FRANCIA | 8184 (58.8%) | 9731 (41.2%) |
| ALEMANIA E | 1810 (63.3%) | 1033 (36.7%) |
| ALEMANIA W | 7716 (63.0%) | 4519 (37.0%) |
| ITALIA | 7665 (57.9%) | 5558 (42.1%) |
| LUXEMBURGO | 103 (59.1%) | 71 (40.9%) |
| NORUEGA | 203 (83.1%) | 41 (16.9%) |
| ESPAÑA | 4870 (76.3%) | 1505 (23.7%) |
| SUIZA | 661 (64.1%) | 370 (35.9%) |
| TOTAL | 33290 (62.6%) | 19876 (37.4%) |

| COMPOSICIÓN | PAÍSES EUROPA OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|---------------------|--------------------------|---------------|
| CEL. REG (CUPROFÁN) | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| CEL MODIFICADA | 14456 (27.2%) | 16952 (26.0%) |

| | | |
|---------------|---------------|---------------|
| M. SINTÉTICAS | 19876 (37.3%) | 21293 (32.6%) |
| TOTAL | 53166 (100%) | 65187 (100%) |

B) POR RANGO DE ULTRAFILTRACIÓN

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

| | |
|------------------------|---|
| MEMBRANAS BÁSICAS: | C.U.F <3 ml/h.mmHg |
| MEMBRANAS INTERMEDIAS: | $3 \leq \text{ml/h.mmHg}$ C.U.F ≤ 12 ml/h.mmHg |
| MEMBRANAS DE ALTA U.F: | C.U.F >12 ml/h.mmHg |

La agrupación según el rango de ultrafiltración, muestra un porcentaje de utilización similar de las membranas intermedias y de baja ultrafiltración y un 25% de utilización de las membranas de alta UF (H.F.).

| RANGO. U.F. | PAÍSES EUROPA OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|-------------------------|--------------------------|---------------|
| MEMBRANAS BÁSICAS | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| MEMBRANAS INTERMEDIAS | 20555 (38.5%) | 24213 (37.1%) |
| MEMBRANAS ALTA UF.(H.F) | 13777 (25.9%) | 14032 (21.4%) |
| TOTAL | 53166 (100%) | 65187 (100%) |

C) POR EL GRADO DE BIOCOMPATIBILIDAD

Agrupadas por su Biocompatibilidad según los criterios propuestos por P. Aljama en este mismo informe, el uso de los distintos tipos de membranas es el siguiente:

| BIOCOMPATIBILIDAD | PAÍSES EUROPA OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|------------------------------|--------------------------|----------------|
| BIOCOMPATIBILIDAD BAJA | 18.834 (35.5%) | 26.942 (41.5%) |
| BIOCOMPATIBILIDAD INTERMEDIA | 17.132 (32.2%) | 19.917 (30.5%) |

| | | |
|------------------------|----------------|----------------|
| BIOCOMPATIBILIDAD ALTA | 17.200 (32.3%) | 18.328 (28.0%) |
| TOTAL | 53.166 (100%) | 65.185 (100%) |

Como puede verse en la tabla siguiente, de los datos expuestos, y de la identificación de cada modelo de dializador utilizado, puede deducirse que de las 17.200 membranas de alta biocompatibilidad utilizadas en los países Europeos, 11.742 (68.2%) corresponden a membranas de alta ultrafiltración (H.F.) y 5.458 (31.8%) a membranas de ultrafiltración intermedia o baja. Así mismo de las 17.132 membranas de biocompatibilidad intermedia utilizadas, 2.035 (12%) corresponden a membranas de alta ultrafiltración (H.F.) y 15.097 (88%) a membranas de ultrafiltración intermedia o baja.

| P. EUROPEOS | MEMB. ALTA U.F.(H.F.) | MEMB. INTER- MEDIA /BAJA U.F. | TOTAL |
|------------------------------------|----------------------------------|--|-----------------|
| MEMB. ALTA BIOCOMPATIBILIDAD | 11.742 (68%) | 5458 (32%) | 17200 (100%) |
| MEM. BIOCOMPATIB. INTERMEDIA | 2035 (12%) | 15097 (88%) | 17132 (100%) |

B) ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EN ESPAÑA

La introducción progresiva de las nuevas membranas de diálisis en España durante la última década, se ha producido con un ritmo similar o tal vez mayor al de los países europeos de nuestro entorno, de modo que no es infrecuente encontrar Unidades de Hemodiálisis con un porcentaje de utilización de membranas alta U.F. superior a un 40-50%.

Sin embargo las tarifas que se fijan en el sistema de financiación para las distintas modalidades de Diálisis en Centros Concertados, hacen difícil en la actualidad la utilización en dichos centros de membranas de alta ultrafiltración

cuyo precio es significativamente superior al de las membranas de cuprofán y de celulosa modificada.

El hecho de que en España el 56% de los enfermos en hemodiálisis reciben tratamiento en centros concertados, en los cuales la utilización de membranas de alta U.F. es mínima, hace suponer que los datos relativos a España en el Registro de la EDTA, pudieran no corresponderse con la utilización real de los diferentes tipos de membranas, ya que la información del Registro dependerá de la proporción de centros públicos y concertados que hayan respondido al cuestionario identificando los dializadores utilizados.

Con el fin de conocer la procedencia de los datos facilitados al registro, que nos permitiera analizar la información referente a España teniendo en cuenta esta diferencia en la financiación de la diálisis concertada, se solicitó del registro de la EDTA la identificación del carácter público o concertado de los centros españoles que habían contestado al cuestionario correspondiente al año 93. La información facilitada en relación al carácter público o concertado de los centros, sus índices de respuesta y el número de enfermos tratados en los centros que responden, se presenta de forma resumida en la siguiente tabla.

| CENTROS/TIPO | Nº CENTROS REGISTRADOS | Nº CENTROS RESPONDEN | Nº ENFERMOS REGISTRADOS |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| CENTROS PÚBLICOS | 108 (47%) | 68 (62.9%) | 2509 |
| CENTROS CONCERT. | 120 (53%) | 72 (60%) | 5364 |
| TOTAL | 228 (100%) | 140 (61.4%) | 7873 |

En la siguiente tabla que muestra los datos relativos a España suministrados por el registro de la EDTA, puede apreciarse que el índice de centros que responden al cuestionario (57% frente a 66%), así como el número de dializadores identificados (49,3% frente a 66%) son inferiores a la media de los países europeos analizados. El número de dializadores identificados (6375)

representa el 81% de los enfermos comunicados a la EDTA por los centros que respondieron al cuestionario en el año 93.

| PAÍSES DEL REGISTRO | Nº CENTROS REGISTRADOS | Nº CENTROS RESPONDEN | Nº ENFER EN HEMODIÁLISIS | Nº ENFER CON DIAL. IDENTIFIC |
|---------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------------|
| ESPAÑA | 228 | 140 (61%) | 12952 | 6375 (49.3%) |

Para el análisis y exposición de los datos relativos a España, se ha utilizado la misma metodología y las mismas tablas empleadas para la EDTA y los países europeos. Las siguientes tablas muestran de forma simultánea la utilización de los diferentes tipos de membranas en España, Europa Occidental y la EDTA según el Registro, así como su utilización una vez agrupados según su composición, coeficiente de ultrafiltración y biocompatibilidad.

| MEMBRANAS | ESPAÑA | EUROPA OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|
| CUPROFÁN | 3123 (48.9%) | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| CEL.REGENERADAS | 3123 (48.9%) | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| ACET. CELULOSA | 1227 (19.2%) | 6451 (12.1%) | 6997 (10.7%) |
| HEMOFÁN | 255 (4.0%) | 5109 (9.6%) | 6194 (9.5%) |
| DIACET. CELULOSA | 203 (3.1%) | 1561 (2.9%) | 2426 (3.7%) |
| TRACET. CELULOSA | 62 (0.9%) | 1335 (2.5%) | 1335 (2.1%) |
| CEL MODIFICADAS | 1747 (27.4%) | 14456 (27.2%) | 16952 (26.0%) |
| P.A.N. | 614 (9.6%) | 6702 (12.6%) | 6802 (10,4%) |
| POLISULFONA | 528 (8.2%) | 9618 (18.1%) | 10605 (16.2%) |
| P.M.M.A. | 290 (4.5%) | 2569 (4.8%) | 2673 (4.1%) |
| POLIAMIDA | 45 (0.7%) | 879 (1.6%) | 921 (1.4%) |
| EVAL | 25 (0.4%) | 108 (0.3%) | 292 (0.4%) |
| M. SINTÉTICAS | 1505 (23.7%) | 19876 (37.3%) | 21293 (32.6%) |
| TOTAL | 6375 (100%) | 53166 (100%) | 65187 (100%) |

A) AGRUPADAS SEGÚN SU COMPOSICIÓN.

| PAÍSES | M. CELULÓSICAS | M. SINTÉTICAS |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|
| ESPAÑA | 4870 (76.3%) | 1505 (23.7%) |
| PAÍSES EUROPA OCCIDENTAL | 33290 (62.6%) | 29876 (37.4%) |
| E.D.T.A. | 43894 (67.3) | 21290 (32.7%) |

| COMPOSICIÓN | ESPAÑA | PAÍSES EUROPA OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------|
| CEL.REG. (CUPROFÁN) | 3123 (48.9%) | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| CEL MODIFICADA | 1747 (27.4%) | 14456 (27.2%) | 16952 (26.0%) |
| M. SINTÉTICAS | 1505 (23.7%) | 19876 (37.3%) | 21293 (32.6%) |
| TOTAL | 6375 (100%) | 53166 (100%) | 65187 (100%) |

B) AGRUPADAS POR COEFICIENTE DE ULTRAFILTRACIÓN.

Para la agrupación según el Coeficiente de Ultrafiltración, se ha seguido la misma clasificación que para el análisis de la EDTA y los Países Europeos.

MEMBRANAS BÁSICAS: C.U.F <3 ml/h.mmHg
MEMBRANAS INTERMEDIAS: $3 \leq$ ml/h.mmHg C.U.F ≤ 12 ml/h.mmHg
MEMBRANAS DE ALTA U.F: C.U.F >12 ml/h.mmHg

| RANGO. U.F. | ESPAÑA | EUROPA OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|-------------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| MEMBRANAS BÁSICAS | 3123 (48.9%) | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| MEMBRANAS INTERMEDIAS | 2101 (33.0%) | 20555 (38.5%) | 24213 (37.1%) |
| MEMBRANAS ALTA UF.(H.F) | 1151 (18.1%) | 13777 (25.9%) | 14032 (21.4%) |
| TOTAL | 6375 (100%) | 53166 (100%) | 65187 (100%) |

C: AGRUPADAS POR EL CUADRO DE BIOCOMPATIBILIDAD

| GRADO DE COMPATIBILIDAD | ESPAÑA | PAÍSES EUROPA OCCIDENTAL | E.D.T.A. |
|------------------------------|--------------|--------------------------|---------------|
| BIOCOMPATIBILIDAD BAJA | 3123 (48.9%) | 18834 (35.5%) | 26942 (41.5%) |
| BIOCOMPATIBILIDAD INTERMEDIA | 2062 (32.3%) | 17132 (32.2%) | 19917 (30.5%) |
| BIOCOMPATIBILIDAD ALTA | 1190 (18.6%) | 17200 (32.3%) | 18328 (28.0%) |
| TOTAL | 6375 (100%) | 53166 (100%) | 65185 (100%) |

La siguiente tabla muestra, como en España de las 1190 Dializadores con membrana de alta biocompatibilidad, 900 (75.6%) corresponden a membranas de alta ultrafiltración (H.F.) y 290 (24.4%) a ultrafiltración intermedia o baja. Así mismo de las 2062 de biocompatibilidad intermedia, 119 (5.7%) se corresponden a membranas de alta ultrafiltración (H.F.) y 1943 (94.3%) a ultrafiltración intermedia o baja.

| ESPAÑA | MEMB. ALTA U.F.(H.F.) | MEMB. INTERMEDIA /BAJA U.F. | TOTAL |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------|
| MEMB. ALTA BIOCOMPATIBILIDAD | 900 (76%) | 290 (24%) | 1190 (100%) |
| MEM. BIOCOMPATIB. INTERMEDIA | 119 (6%) | 1943 (94%) | 2062 (100%) |

CORRECCIONES A LOS DATOS CORRESPONDIENTES A ESPAÑA.

El análisis del conjunto de la información facilitada por el registro de la EDTA complementada con datos oficiales publicados, nos ha permitido realizar una serie de correcciones para conocer el porcentaje de utilización real de las membranas de alta ultrafiltración (H.F.) en España de forma diferenciada en los sectores público y concertado.

Para la realización del análisis se han seguido los siguientes pasos:

DATOS GENERALES DE PARTIDA

- Número de Enfermos en Hemodiálisis en España: según el registro de la EDTA en el año 1.993 fue de 12.952

- Porcentaje y número de pacientes tratados en los sectores público/concertado en el conjunto del país (Información de la Subdirección General de Conciertos).

| | | |
|---------------------|-------|-------|
| - Sector Publico | (44%) | 5.698 |
| - Sector Concertado | (56%) | 7.254 |

- Número de enfermos en Hemodiálisis en el año 1993 con dializador identificado (Datos correspondientes a España en el Registro de la EDTA).

| | |
|---------------------|------|
| - Sector público | 2027 |
| - Sector Concertado | 4348 |
| TOTAL | 6375 |

- Número de dializadores con membranas de alta ultrafiltración (H.F.) identificados en los datos referentes a España en el registro de la EDTA. fué de 1151

- Porcentaje de utilización de membranas H.F. en el sector concertado (Información directa, de la literatura y de casas comerciales): 2%

CÁLCULOS DEL PORCENTAJE DE UTILIZACIÓN DE MEMBRANAS.

- Número de membranas de alta ultrafiltración (H.F.) que corresponden al sector concertado sobre el total de membranas H.F. identificadas en el registro: $4348 \times 2 : 100 = 87$

- Número de membranas de alta UF (H.F.) que corresponden al sector público será la diferencia entre el total de membranas de alta UF (H.F.) identificadas menos las utilizadas en el sector concertado. $N=1151- 87 = 1064$

- Porcentaje de utilización de membranas de alta UF (H.F.) en el sector público, se corresponderá con el % que las membranas H.F. suponen sobre el total de dializadores identificados en dicho sector según los datos del registro de la EDTA. $\% \text{ Utilización} = 1064 \times 100 : 2027 = .52.5\%$

DEDUCCIONES

Si, como es razonable suponer, el porcentaje en la utilización de las membranas de diálisis es el mismo en los centros públicos y concertados que no han contestado al registro de la EDTA que en aquellos que contestaron, se podrían extrapolar los datos obtenidos a la población total de enfermos incluidos en programa de Hemodiálisis en España. La siguiente tabla muestra el uso de membranas ajustado a este supuesto.

| MODO DE ASISTENCIA | ALTA ULTAFILTRACIÓN (H.F.) | MEDIA/BAJA ULTAFILTRACIÓN | TOTAL |
|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| SECTOR PUBLICO | 2991 (52.5%) | 2707 (47.5%) | 5698 (44%) |
| SECTOR CONCERTADO | 145 (2%) | 7100 (98%) | 7245 (56%) |
| TOTAL | 3136 (24.2%) | 9807 (75.8%) | 12952 (100%) |

Como puede apreciarse en la tabla, a pesar de las condiciones ya comentadas en la financiación de los conciertos, el porcentaje de utilización de membranas H.F. en el conjunto de España (24.2%) es similar al de los países de Europa Occidental analizados (25.9%) y superior al de la EDTA (21.4%).

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Valderrábano, E.H.P. Jones and N.P. Mallick. Report on management of failure in Europe, XXIV,1993. Nephrol Dial Transplant, 1995; 10 [Suppl.5]:1-25.
2. N. P, Mallick. What do we learn from the European Registry: what will be the underlying problems in the year 2000?. Nephrol Dial Transplant, 1995; 10 [Suppl.7]:2-6.
3. V. Barrios, L. Orte, A. Tejedor. Registro Nacional de Diálisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrología. Informe 1992. Comité de registro de la SEN. Nefrología 1995; XV,3:233-244.
4. R.A. Rettig. Socio-economic impact of the End Stage Renal Disease Program in the USA. Payment and quality of care. Nefrología 1994;[Supl.1]:14-19.

CAPITULO VII

ASPECTOS ECONOMICOS DEL TRATAMIENTO CON DIALISIS DE LA IRCT

R. Martín Hernández

1. IMPACTO SOCIOECONÓMICO DEL TRATAMIENTO DE LA IRCT EN EL MUNDO

El espectacular desarrollo de los programas de tratamiento sustitutivo de la Insuficiencia Renal Crónica (IRCT) en el mundo durante las tres ultimas décadas con un constante incremento en el numero de enfermos tratados, ha superado las previsiones mas optimistas realizadas sobre su implantación a principio de los años 70.

Se estima que el año 1996 viven el mundo mas 600.000 enfermos incluidos en un programa de Dialisis (D) y mas de 120.000 gracias a un Trasplante Renal (TR) funcionando. Al menos 10.000 médicos y 40.000 técnicos y enfermeras componen el soporte básico para la atención sanitaria de los programas de tratamiento. Para el año 2000, con un incremento de la prevalencia de un 7.5% anual, se estima en 824.000 la población de pacientes en dialisis y en 200.000 los enfermos portadores de un trasplante renal.

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

De forma paralela a este gran incremento en el numero de pacientes, se ha producido un aumento en los costes de financiación de los programas de diálisis también muy superior a las previsiones iniciales, y una lógica reacción de las Administraciones Sanitarias encaminada a introducir medidas que permitan una contención de dicho gasto. Se ha estimado que el coste mundial del tratamiento sustitutivo de la IRCT era de 14.000 millones de dólares en el año 1992, (30.000 dólares/enfermo-año) con una previsión de coste para el año 2000 de 25.000 millones de dólares.

Estas grandes demandas de recursos, han motivado, que la financiación del tratamiento sustitutivo de la Insuficiencia Renal Crónica (IRCT) en los países occidentales, constituya hoy en día uno de los desafíos mas importantes a que se enfrentan sus Sistemas de Salud, siendo fuente de numerosos debates, estudios y publicaciones en distintos foros y en las mas prestigiosas revistas internacionales.

El ejemplo mas significativo y mejor documentado de la gran importancia de los programas de tratamiento de la IRCT y de la enorme cuantía de los recursos financieros necesarios para su mantenimiento, lo encontramos en los Estados Unidos (EE UU), donde el numero de enfermos tratados mediante Diálisis y Trasplante ha pasado de 3.000 en 1972 a mas de 230.000 en 1992 (950 enfermos/millón de población), con un incremento continuado de la prevalencia de un 9% a un 13% durante los años 1982 a 1992, significativamente superior al de otros países desarrollados.

Son muchas las causas que se enumeran en la literatura para tratar de explicar la alta prevalencia del tratamiento de la IRCT en los Estados Unidos en comparación con Canada y los países de la Europa Occidental. Factores raciales, alta incidencia de diabetes, e inclusión de enfermos de mayor edad, son algunas de ellas, sin embargo Rettig en un curso de la Universidad Menendez Pelayo en Santander en 1993 y Levinsky en un artículo publicado en New England Journal of Medicine en noviembre de 1993, apuntan como causa sin duda importante de esta prevalencia la incentivación económica de los proveedores de servicios (unidades de diálisis), que llevaría a incluir

en programa a enfermos con cánceres avanzados, demencia o SIDA, que sin duda no serían incluidos en un sistema no lucrativo (en EE UU el 0.5% de los enfermos en tratamiento tienen SIDA y el 1.8% tienen historia de cáncer metastásico).

La estimación de los costes totales directos de los programas de tratamiento en Estados Unidos, ha pasado de 229 millones de dólares en el año 74 a 8.590 millones de dólares en 1991, de los cuales aproximadamente el 72% corre a cargo del Gobierno Federal a través del Medicare y el resto a través de recursos privados y de otras programas, cifras que se corresponden con un total de 47.000 dólares/enfermo/año (38.400 a través del Medicare y 8.600 a otros). Al igual que ocurre en otros países y para otras patologías, existe una notable diferencia entre la población que recibe tratamiento y los recursos empleados, de modo que aproximadamente el 0.08% de la población recibe el 0.8% de los recursos sanitarios.

Son también varias las causas del constante incremento de los costes del tratamiento de la IRCT: El aumento de los gastos de hospitalización, los costes de financiación de nuevos medicamentos como la Eritropoyetina (EPO), nuevos inmunosupresores y sobre todo el constante aumento en el número de enfermos tratados, son los responsables del incremento anual en un 15.6% anual de los costes totales.

Este incremento en los gastos de financiación, se ha producido a pesar de que el coste/sesión de diálisis en valor constante del dólar, ha disminuido en los últimos 20 años más de un 60% de modo que el coste de una sesión de diálisis en algunas unidades freestanding ha pasado de 138 dólares en 1974 a 54 en 1991, siempre en valor constante del dólar. Sin embargo, y dado que los costes por diálisis representan únicamente la tercera parte de los gastos totales que el Medicare dedica a este programa, en los últimos años se han introducido nuevas medidas destinadas a contener el gasto que pretenden tener una especial incidencia en aspectos distintos a la sesión de diálisis. La disminución de la remuneración de los facultativos, eliminación de algunos servicios, introducción de los GRDs como forma de pago de servicios

distintos a la sesión de diálisis, nueva forma en la financiación del tratamiento con EPO etc son algunas de estas medidas que deberán ser evaluadas en los próximos años.

Son numerosos los trabajos que tratan de relacionar los peores resultados del tratamiento en los Estados Unidos en comparación con Europa y Japón, con las medidas enumeradas para la contención del gasto: Una mayor mortalidad, aumento en el número de ingresos o un peor nivel de rehabilitación son algunos de los parámetros puestos en relación con la disminución del tiempo de diálisis o el menor nivel de cuidados como consecuencia de las medidas de contención del gasto. Otros artículos hacen más hincapié en relacionar dichos resultados con los cambios en el Case-Mix o tipología (mayor edad, enfermos diabéticos, patología asociada) de la población en diálisis en los últimos años.

Cambios en la forma y sistema de financiación, aumento e incentivación de los programas de trasplantes, economía de escala en las unidades de diálisis, una disminución de los precios en la EPO y otros fármacos son algunas de las medidas apuntadas por algunos para la contención del gasto.

En Europa Occidental, también se ha producido un constante incremento de la población en tratamiento sustitutivo por IRCT, si bien la prevalencia es significativamente inferior que en los EEUU (450-600 enfer/PMP en Europa versus 950 enf/PMP en EE UU) con un incremento de un 5% a un 7% anual. La distribución entre las distintas modalidades de tratamiento es muy variable en los distintos países, siendo la hemodiálisis y el trasplante renal las más frecuentes en la mayoría de los países excepto en el Reino Unido donde la utilización de la DPCA es mucho más frecuente que la hemodiálisis.

Aunque no existen en la literatura europea tantos datos y análisis sobre costes y financiación de los programas de diálisis como en la literatura americana, es indudable que al igual que en EEUU, en los últimos años se ha producido en la mayoría de los países Europeos un incremento de los costes, de modo que el 0.08% de la población consume entre un 2% y un 4% de sus presupuestos totales en sanidad.

Los costes de los programas y de los distintos tratamientos son también variables en cada país. A modo de ejemplo, en Francia en el año 1990, los costes oscilaban entre 400 000 Francos-paciente /año (7.400.000 pts) de la diálisis en hospital, 200.000 Fr-pac./año (3.700.000 pts) de la autodiálisis a 15.000 Fr el mantenimiento del trasplante renal funcionante, con un coste medio de 263.000 Fr-enf/año (4.900.000 pts) para todas las modalidades de tratamiento y 310.000 Fr (5.700.000 pts) solo para la diálisis. Se estima en 5.500 millones de francos (110.000 millones de pts) el coste total del tratamiento de la IRCT en 1990.

En Italia, el coste medio de la sesión de diálisis ha pasado de 65.000 liras (5.900 pts) en 1973 a 177.350 Lr (16.000 pts) en 1.984 y a 304.000 Lr (26.500 pts) en 1.989, con un coste anual por enfermo de 4.5-5 millones de pts. Se ha estimado en 122.000 millones de pts el coste total del tratamiento de la IRCT en el año 91.

Son muchas las publicaciones que analizan los resultados de las distintas modalidades de diálisis, el trasplante, o el tratamiento con Eritropoyetina en términos de coste/eficacia, coste/efectividad o coste/utilidad, que ponen en relación los recursos consumidos medidos en unidades monetarias con los resultados y la calidad de vida alcanzados en dos o mas alternativas terapéuticas. Estos estudios realizados con una compleja metodología, aunque en el futuro puedan ser utiles para valorar los distintos tratamientos, no son utilizados aun en la toma de decisiones y deben ser interpretados con cautela.

2. IMPACTO SOCIOECONÓMICO DEL TRATAMIENTO DE LA IRCT EN ESPAÑA

Desde que a principio de los años 60, los hospitales Santa Cruz y San Pablo y Fundación Jiménez Díaz comenzaron a tratar con Hemodiálisis a enfermos con una IRCT, hasta la actualidad, las diferentes formas de tratamiento sustitutivo han ido alcanzando un desarrollo que sitúa a España en uno de los primeros puestos mundiales en el tratamiento de la IRCT.

A finales de 1995, existían en España 26.100 enfermos en tratamiento sustitutivo de IRCT, lo que significa una prevalencia de 650 pacientes por millón de población y un incremento aproximado de un 5% anual. Los últimos datos publicados por el Registro Español de Dialisis y Trasplantes de la Sociedad Española de Nefrología, correspondientes al año 92 presentaban una incidencia (casos nuevos anuales) de la IRCT en España de 65.4 enfermos/PMP. La tabla siguiente nos muestra el numero de pacientes y el porcentaje en las distintas modalidades de tratamiento.

| TIPO DE TRATAMIENTO | NºENFERMOS | PORCENT (%) | ENF/PMP |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| HEMODIALISIS HOSP/CLUB | 13807 | 53 | 345 |
| HEMODIÁLISIS DOMICILIO | 160 | <1 | 4 |
| C.A.P.D. | 1430 | 5.5 | 35.7 |
| <i>TOTAL DIÁLISIS</i> | <i>15397</i> | <i>59</i> | <i>385</i> |
| TRASPLANTE RENAL FUNC. | 10703 | 41 | 267 |
| <i>TOTAL TRATAMIENTO IRCT</i> | <i>26100</i> | <i>100</i> | <i>650</i> |

La DPCA representa un 9.2% del total de enfermos sometidos a diálisis. España con un tasa de trasplante renal de cadáver de 45 TR/PMP en el año 1995, se sitúa en el primer lugar del mundo en índice de trasplantes de riñón.

Como en otros países del mundo desarrollado, en España ha cambiado sustancialmente en los últimos años la tipología del enfermo en diálisis. Se ha incrementado la edad media al inicio del tratamiento que ha pasado de 35-40 años en los años 70, a 49 en 1984 y a cerca de 60 años en la actualidad, con una estimación según los datos del Registro de la EDTA del año 93 de un 37% de enfermos nuevos con una edad superior a 65, y de un 12% de más de 75 años. La diabetes como enfermedad renal primaria, supera ya el 12% de las causas de inclusión en diálisis y es de esperar que alcance un porcentaje cercano al 20% en los próximos años. También han aumentado la nefropatía de origen vascular así como la nefropatía por drogas como enfermedad renal primaria. Todas estas causas han motivado que la condición

clínica general de la población en diálisis haya empeorado, siendo previsible a pesar de las mejoras en los medios con los que se cuenta, que se produzca también un empeoramiento en los resultados de morbi-mortalidad en los próximos años.

COSTES DEL TRATAMIENTO DE LA IRCT.

Existen dificultades para conocer con precisión los costes reales de financiación del tratamiento de la IRCT en España ya que resulta difícil conocer la cuantía de algunos costes importantes como son la hospitalización y el transporte de los enfermos incluidos en programas. Se ha estimado que en 1992 el coste global de los tratamientos se aproximaba a 60.000 millones de pesetas lo que representa aproximadamente el 0.11% del PIB y el 3.5% del total del gasto sanitario. Este cifra que supone 3.2 veces el gasto sanitario de 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 no obstante, que si se contabilizaran los gastos no incluidos y se conocieran los costes reales, el coste total sería superior al estimado.

Son varios los trabajos realizados en Hospitales, y otras instituciones para conocer los costes de las distintas modalidades de tratamiento. Sin embargo en este encomiable esfuerzo por conocer los costes, los cálculos que se realizan están basados en muchas ocasiones en estimaciones, proyecciones y extrapolaciones sobre datos parciales; informaciones oficiosas sobre costes medios de diálisis en hospital y en centros concertados; financiación por sesión de diálisis fijada en el contrato programa del INSALUD con los hospitales y cuya cuantía no ha variado en los tres últimos años; etc., sin que, salvo excepciones, se hayan basado en costes reales, se hayan diferenciado los centros públicos y concertados y se hayan incluido los gastos de hospitalización y transporte. La siguiente tabla muestra algunos de los trabajos publicados sobre costes en diálisis y trasplantes en España.

| AUTOR | AÑO | TIPO ESTUDIO | COSTE H.D. | COSTE DPCA | COSTE T.R. |
|-------|-----|--------------|------------|------------|------------|
|-------|-----|--------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|-----------------------------------|----|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1) C. FELIPE-ONT | 92 | ESTIMATIVO | 1935000 3530000 | 1911140 | 4530000 1132000 |
| 2) J. CONDE | 92 | COSTE MEDIO | 3660000 | | 1400000 |
| 3) TEMES-FJD 3- | 93 | COSTE REAL/FACT | 5532198 | 2228000 | 2831741 738165 |
| 4)F.VALDERRABANO HOSP PROVINCIAL | 94 | COSTE MEDIO FACT/COSTE REAL | 3745000 | | 3500000 750000 |
| 5) P.LAZARO | 92 | ESTIMATIVO | 4276622 4533220 | 2505362 2655684 | 4045269 1269639 |
| 6) MARCO FRANCO | 92 | ESTIMATIVO | 3179853 | 6-3353866 | 1373593 |
| 7) J.CANALEJO 7- | -- | ----- | 6746131 5515665 | | |
| 8) J.ARANZABAL-SER VASCO DE SALUD | 90 | COSTE REAL/FACTURACION | 3020220 2762160 | 1897200 1601400 | 3668940 923100 |

La diferente metodología seguida para cada uno de los trabajos referidos en la tabla, con inclusión o no de costes de hospitalización, transportes, costes medios entre diálisis pública y concertada o tratamiento con EPO, impide realizar comparaciones entre los mismos. En el caso de los costes por trasplante renal en donde aparecen dos datos, sí que se refieren siempre a los costes del primer año y de años sucesivos. Para un análisis mas detallado, debe consultarse cada caso en los publicaciones cuyas citas se aportan en bibliografía.

También en algunos de los trabajos reseñados, se cuantifica el coste medio del tratamiento con EPO en los pacientes en diálisis, que se sitúa entre las 345.000 pts-enfermo tratado/año referidas por Valderrábano y las 415-430.000 de Temes y C. Felipe.

Existen también en la literatura española algunas comunicaciones de coste efectividad y de coste utilidad. Así en el estudio realizado por el Servicio Vasco de Salud se cuantifica cada año de vida adicional conseguido en 2.7 millones para la hemodiálisis, 1.7 M. para la DPCA y 0.69 M. para el trasplante. P Lázaro en un estudio de coste/efectividad cuantifica la supervivencia a los 3 años en 7 M. para el trasplante y 16 M. para la diálisis.

La facturación en las unidades de diálisis concertadas se realiza en España por medio de unas tarifas establecidas anualmente por el Ministerio en el territorio gestionado por el INSALUD y por las Consejerías de los Comunidades Autónomas en las áreas transferidas. Las tarifas fijadas por sesión de diálisis abonan únicamente el tratamiento, sin incluir los costes derivados del tratamiento de las complicaciones, hospitalización, realización o reparación de acceso vascular, pruebas especiales, tipaje para trasplante o tratamiento con EPO. Todos estos servicios son proporcionados por el Hospital de Referencia de la unidad que es responsable así mismo de la atención urgente de todos los enfermos del Área.

Las tarifas por sesión del Ministerio de Sanidad han pasado de 11.500 pts/sesión en 1980 a 17.812 pts/sesión en 1995; con un suplemento de 1.133 pts/sesión por diálisis con bicarbonato. Las tarifas de las distintas comunidades autónomas son muy similares a las del Ministerio salvo en la Comunidad Valenciana, en la que son inferiores.

3. COSTES DE DIÁLISIS AÑO 95 EN SECTOR PUBLICO Y CONCERTADO EN EL ÁREA SANITARIA DE TOLEDO.

Con el fin de contar con datos de costes reales y actualizados para la elaboración de este informe en los cuales se especificaran de una forma diferenciada los costes en una Unidad Hospitalaria y en una Concertada, los costes de hospitalización y transporte así como para conocer el porcentaje de los distintos componentes en los costes totales de una sesión de diálisis se han analizado los costes en las unidades Hospitalaria y Concertada de un Área Sanitaria media como la de Toledo, que cuenta con 500.000 habitantes. En el caso de la unidad concertada se entiende que se ha pretendido conocer los costes que esta modalidad supone para la Administración, no los costes internos de la misma.

CARACTERÍSTICAS DE LAS UNIDADES Y METODOLOGÍA GENERAL DE CALCULO.

U Hospitalaria: Forma parte de Complejo Hospitalario de Toledo, y está compuesta por dos salas de hemodiálisis, una ubicada un el Hospital y otra en una instalación aneja. En 1995 fueron realizadas 15.349 sesiones en 1.191 enfermo/mes y con una media mensual de 99 pacientes tratados en tres turnos diarios. Equipada con monitores con control volumétrico de ultrafiltración, utiliza en el 100% de la diálisis baño de bicarbonato y como membranas para diálisis, cuprofán y biocompatibles de alta ultrafiltración (H.F.) en una proporción del 50% de cada una de ellas.

U.Concertada: Pertenece a una empresa de ámbito nacional En 1995 realizó 9.988 sesiones de diálisis en 768 enfermos/mes y una media de 64 enfermos tratados. Equipada con monitores con control volumétrico, utiliza en un 100% de las diálisis baño con bicarbonato y membranas de cuprofán.

En ambas unidades se han agrupado los costes en tres apartados diferenciados en la generación del gasto:

- Costes en relación directa con la sesión de diálisis: Costes propios de la Diálisis.

A) **U. Hospitalaria:** Incluye, además de los generados por la Unidad de Diálisis, el tratamiento con EPO, otros tratamientos de exclusivo uso hospitalario y pruebas complementarias.

Se han considerado los costes reales de la Unidad durante el año 95 imputados en cascada por contabilidad analítica (Programa Signo) según la siguiente relación:

Costes propios

- Personal
- Material y suministros
- Farmacia

- Otros costes
 - Agua, electricidad etc.
 - Mantenimiento
 - Hostelería
 - Otros gastos menores

Costes repercutidos.

- Analítica
- Radiología
- Banco de Sangre
- Esterilización
- Otras Exploraciones
- Otros

Costes de estructura

B) **U. Concertada** : Incluye la facturación del concierto en 1995 así como el EPO, medicación de uso hospitalario facilitada por el Hospital y pruebas complementarias básicas.

- Costes en relación con la Hospitalización y otros servicios del Hospital:

En este apartado se imputan los costes siguientes: Estudio y tratamiento de las complicaciones y la realización o reparación de los acceso vascular para los pacientes de ambas unidades, además de los costes de estructura y servicios que el hospital cubre como centro de referencia en las áreas de consultas, urgencias o servicios centrales.

Dado que además de para sus propios enfermos, el servicio de Nefrología del Hospital es el centro de referencia para los de las unidades concertadas de Toledo y Talavera de la Reina, los costes de hospitalización generados por los enfermos en

tratamiento, y de los servicios que el hospital cubre como centro de referencia, se reparten por un coste medio por enfermo entre todos los pacientes del Área.

- Costes de Transporte:

Común para ambas unidades y gestionado por la Dirección Provincial del INSALUD.

Se ha calculado un coste medio por enfermo en base a los datos de facturación estimados por la Dirección Provincial para el transporte de enfermos en diálisis en el conjunto de la Provincia.

COSTES AGREGADOS Y UNITARIOS EN CADA UNO DE LOS SECTORES (PUBLICO Y CONCERTADO)

COSTES PROPIOS DE LA DIÁLISIS

A) U. Hospitalaria (sector público):

A.1.- Costes agregados:

A.1.1.- Coste del servicio de Hemodiálisis

| | | | |
|--|----------------|--------------|------|
| Personal..... | 135.2 M. | 34.7% | |
| Material y suministros..... | 131.3 M. | 33.7% | |
| Dializadores..... | .76.3 M. | 19.5% | |
| Otros suministros..... | ..55M. | 14.1% | |
| Farmacia..... | 64.1 M. | 16% | |
| EPO..... | 39.2 M. | 10% | |
| Otros gastos..... | 17.7 M. | | 4.5% |
| Total costes propios.del servicio | 348.3 M | 89.2% | |

A.1.2.- Costes del Hospital repercutidos en Hemodiálisis

| | | |
|----------------|---------|------|
| Analítica..... | 21.0 M. | 5. % |
|----------------|---------|------|

| | | |
|-------------------------------------|---------------|-------------|
| Radiología..... | 5.1 M. | 1.3% |
| Otras | 4.7 M | 1.2% |
| Total costes repercutidos... | 30.8 M | 7.9% |

A.1.3.- Costes de estructura

| | | |
|---------------------------------------|----------------|-------------|
| Estructura y otros..... | 11.5 M. | 2.9% |
| Total costes estructurales.... | 11.5 M. | 2.9% |

Total coste agregado del servicio

de Hemodialisis: **390.5 M.** **100%**

A.2.- Coste unitario: Coste por sesión de Hemodialis

A.2.1.- Coste medio por sesión: 25.441 ptas.

Coste agregado del servicio/ número anual de sesiones.

El siguiente gráfico nos muestra la contribución de cada uno de los componentes del gasto en el coste medio de una sesión de diálisis.

GRAFICO 1

Para visualizar éste y los restantes gráficos de este Informe, volver a la página de presentación del mismo

A.2.2.- Coste por sesión según el tipo de membrana utilizada.

Si se tiene en cuenta la contribución de cada uno de los componentes del gasto en el coste medio en una sesión de diálisis considerando el precio distinto del dializador según su tipo obtendremos los datos que figuran en la siguiente tabla:

| CUPROFÁN | CONCEPTO | MEMBRANA H.F. |
|-----------|----------|---------------|
| 8828 ptas | Personal | 8828 pts |

| | | |
|--------------|------------------------|------------------|
| 4148 ptas | Farmacia | 4148 pts |
| 1144 pts | Otros C. propios | 1144 pts |
| 2009 | Exploraciones | 2009 pts |
| 733 | C. Estructurales | 737 pts. |
| 3587 | Suministros comunes | 3587 pts |
| 20453 | Subtotal | 20453 pts |
| 2233 | DIALIZADOR | 7505 pts |
| 22686 | TOTAL | 27958 pts |

Como puede verse el precio unitario por sesión se configura del siguiente modo:

| | |
|--|---------------------|
| Coste por sesión con membrana de Cuprofan | 22.686 ptas. |
| Coste por sesión con membrana de H.F. | 27.958 ptas. |

Los siguientes gráficos muestran el porcentaje que representa el Dializador en el coste de una sesión de diálisis con Cuprofán y con una membrana H.F.

| | |
|---|---|
| GRAFICO 2A | GRAFICO 2B |
| Para visualizar éste y los restantes gráficos de este Informe, volver a la página de presentación del mismo | Para visualizar éste y los restantes gráficos de este Informe, volver a la página de presentación del mismo |
| | |

Diferencia coste sesión diálisis H.F./Cuprofán.. 5292 pts

B) U. Concertada:

B.1.- Coste agregado:

Facturación real año 95

187.1 M.

Si se considera el coste del tratamiento por enfermo y año se obtienen los datos que muestra la siguiente tabla:

| ÁMBITO/ MEMBRANA | COSTES ENFERMO/AÑO (en pesetas) | | | |
|------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------|-----------|
| | PROPIOS DIALISIS | HOSPITALIZACION | TRANSPORTES | TOTAL |
| <i>U. Hospitalaria</i> | | | | |
| - Con Cuprofán | 3.539.016 | 260.000 | 426.000 | 4.225.016 |
| - Con Memb.HF | 4.361.448 | 260.000 | 426.000 | 5.047.448 |
| - Media real | 3.968.796 | 260.000 | 426.000 | 4.654.796 |
| <i>U. Concertada</i> | | | | |
| - Con Cuprofán | 3.162.279 | 260.000 | 426.000 | 3.848.279 |

Estos mismos resultados se pueden expresar en terminos de coste medio por sesión, lo que arroja los siguientes datos:

U Hospitalaria:

Coste medio por sesión.....29.837 pts

Coste por sesión con Cuprofán..... 27.082 pts

Coste por sesión con membrana H.F...32.354 pts

U. Concertada

Coste de Diálisis..... 24.670 pts

4. INCIDENCIA DEL TIPO DE MEMBRANA EN EL COSTE DE LA DIÁLISIS

Del análisis de los datos expuestos, se deduce que el peso del dializador en el coste medio de una sesión de hemodiálisis incluidos ya gastos de Hospitalización y Transportes es de un 16.6% de los costes totales. Dicho peso puede variar entre un

8.2% y un 23.1%, y representa un incremento en el precio de la diálisis de un 19.4% dependiendo de si el dializador utilizado es de Cuprofán o de una de las membranas biocompatibles de alta ultrafiltración, de modo que en el caso hipotético que los **13.968** enfermos en diálisis existentes en España en 1.995, fueran dializados con uno u otro tipo de membrana, la diferencia en las necesidades de financiación sería de **11.400** millones de pesetas lo que representa entre el 18-20% del total de los costes del tratamiento de la IRCT en España.

Existen también en el mercado otros tipos de membranas cuyo coste se sitúa en un valor intermedio entre el del Cuprofán y las membranas H.F. y cuyo impacto en los costes totales del tratamiento de la insuficiencia renal sería significativamente menor.

Atendiendo a su precio, podríamos clasificar las membranas de hemodiálisis en tres grupos cuyos precios se sitúan como se muestra en la tabla siguiente dentro de un rango próximo si bien los precios de los dializadores pueden variar dependiendo de su superficie esterilización etc. Con el fin de simplificar los datos en la realización de previsiones, se ha estimado un precio medio actual del dializador tipo en cada uno de los grupos de membranas.

| | RANGO | PRECIO MEDIO |
|---|----------------|---------------------|
| 1. Membranas de Bajo Coste. | 1400-2000 Pts. | 1.900 pts |
| Cuprofán y análogos. | | |
| 2. Membranas de coste intermedio | 2000-3000 Pts | 2.400 pts |
| Hemophan | | |
| Acetato de celulosa | | |
| Diacetato de celulosa | | |
| Polisulfona de baja ultrafiltración | | |
| PMMA de baja ultrafiltración | | |
| 3. Membranas de alto coste | 6500-8000 pts | 7.000 pts |
| Triacetato de Celulosa. | | |
| Poliacrilonitrilo | | |
| AN.69 | | |
| Polisulfona de alta ultrafiltración | | |
| PMMA de alta ultrafiltración | | |
| Poliamida | | |

EVAL (Intermedia entre los grupos 2 y 3)

5. IMPACTO ECONÓMICO DE DIFERENTES SUPUESTOS DE USO DE LOS DISTINTOS TIPOS DE MEMBRANAS DE HEMODIÁLISIS EN ESPAÑA.

Con los datos de coste de que disponemos y dado que como ya se ha expuesto antes, conocemos también con razonable exactitud el número de enfermos incluido en cada una de las modalidades de tratamiento en Diciembre de 1995, podemos estimar el coste global del tratamiento de la IRCT en España en el momento actual y realizar una previsión para los próximos años, analizando algunas variables y apuntando posibles alternativas.

5.1 Estimación del coste total del tratamiento de la IRCT en 1995.

Se han tomado como referencia: Para la hemodiálisis los costes expuestos de las unidades de Toledo cuyo índice en el uso de membranas H.F. coincide con la media de uso para los centros públicos observada en el registro de la EDTA, no siendo utilizadas en la U Concertada. Para la DPCA se ha tomado como base el estudio del Servicio Vasco de Salud teniendo en cuenta, además, la variación del IPC, los incrementos en los precios de la Orden de Conciertos y la introducción de la Diálisis Peritoneal con Cicladora En el trasplante renal se ha considerado el estudio C. Felipe ajustado a precios de 1995. Con estas premisas la estimación es la siguiente:

Coste estimado en el año 95.

Hemodiálisis.

| | | |
|-----------------|------------------------------|-----------|
| En U. Publica | 6075 ENF · 4.654.796 ENF/AÑO | 28.273 M. |
| En U Concertada | 7732 ENF · 3.848.927 ENF/AÑO | 29.752 M. |
| En Domicilio. | 160 ENF · 3.700.000 ENF/AÑO | 592 M. |
| DPCA | | |
| DPCA | 1144 ENF · 3.700.000 ENF/AÑO | 4.232 M. |

| | | |
|------|-----------------------------|----------|
| CCPD | 286 ENF · 6.540.000 ENF/AÑO | 1.869 M. |
|------|-----------------------------|----------|

Trasplante Renal

| | | |
|---------|----------------------------|----------|
| 1º Año. | 1800 ENF · 5040000 ENF/AÑO | 9.092 M. |
|---------|----------------------------|----------|

| | | |
|-----------|----------------------------|-----------|
| Sucesivos | 8903 ENF · 1230000 ENF/AÑO | 10.950 M. |
|-----------|----------------------------|-----------|

| | |
|---------------------------------------|---------------|
| Total pacientes en tratamiento | 26.100 |
|---------------------------------------|---------------|

| | |
|--------------------------|------------------|
| Total coste anual | 84.760 M. |
|--------------------------|------------------|

Esta cifra representa el 2.7% del gasto de asistencia sanitaria pública total, lo que viene a confirmar la tendencia a mantenerse o incluso disminuir la participación relativa del coste global de esta prestación en el gasto sanitario total a espensas de una mayor participación del trasplante renal en los programas de tratamiento sustitutivo de IRCT.

5.2 Supuestos de uso de membranas de alto coste.

Como se aprecia en la tabla anterior, la Hemodiálisis que es la modalidad mas utilizada en el tratamiento substitutivo de la IRCT, es también la de mayor coste; de modo que el 53% de los enfermos consumen el 68% de los recursos. La hemodiálisis es además la modalidad terapéutica con mas variables en la generación del gasto y por tanto aquella donde previsiblemente más podrían incidir las medidas de contención del mismo. En este sentido, dado la amplia oferta existente y la controversia sobre las ventajas de una membrana sobre otra, es la elección del dializador el hecho que va a condicionar el coste de unas diálisis en relación a otras. Como en la mayoría de las practicas médicas es el facultativo (nefrólogo en este caso) el que decide, y por tanto debe valorar cuidadosamente las indicaciones al decidir el uso de un dializador que va a generar un mayor o menor gasto.

Para calcular el impacto económico y dado que como puede observarse en tablas expuestas en este mismo informe, existe una coincidencia entre las tipos de membranas clasificadas por su precio y por su coeficiente de U.F., se ha utilizado la equivalencia

entre membranas básicas y de bajo coste; intermedias y de coste intermedio; y de alta U.F. y alto coste; con la diferencia que se muestra en la gráfica siguiente.

GRAFICO 3

Para visualizar éste y los restantes gráficos de este Informe, volver a la página de presentación del mismo

A continuación se exponen unos supuestos realizados sobre repercusión económica de la mayor o menor utilización de membranas de alto coste en diálisis, tanto en las unidades publicas como concertadas, partiendo de la situación actual, según los datos del Registro de la EDTA presentados en este mismo informe y teniendo como referencia los datos que sobre el uso de estas membranas existen en el mismo registro para Europa Occidental.

A. Primer Supuesto: Alcanzar un porcentaje en el uso de las distintas membranas, igual al de los países de Europa Occidental que comunican el dializador utilizado al registro de la EDTA.

A.1 Situación actual

Los porcentajes de utilización en Europa y en España, hechas las correspondientes correcciones y estimando que para el conjunto de las unidades españolas, el porcentaje de uso de las membranas de U.F. intermedia es el mismo que el que se deduce del conjunto de los datos del Registro, se muestra en la siguiente tabla.

| País/% Uso Membranas | M. Básicas | M. Inter. U.F. | M. alta U.F. |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| ESPAÑA | 45.4% | 30.4% | 24.2% |
| EUROPA OCCIDENTAL | 35.5% | 38.5% | 25.9% |
| Diferencia ESP/EUR | +9.9% | -8.1% | -1.7% |

Como se muestra en la tabla, para igualar la proporción Europea, se debería producir un incremento de un 8% de membranas intermedias, un 2% de alta U.F. y una disminución de un 10% en cuprofán.

A.2 Impacto Económico

La siguiente tabla muestra el incremento del gasto estimado debido a la nueva distribución de membranas así como la previsión del gasto total en diálisis (valor constante peseta año 95) en los tres próximos años, si la actual proporción de membranas se mantiene estable y se incrementa en un 5% la prevalencia del número de enfermos en diálisis.

| INCREMENTO/PAÍSES | AÑO 96 | AÑO 97 | AÑO 98 |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| ESTIMACIÓN PREVALENCIA | 14805 ENFERM. | 15545 ENFERM. | 16322 ENFERM. |
| INCREMENTO M. INTERMEDIAS | 95 M. | 97 M. | 102 M. |
| INCREMENTO M. ALTA U.F. | 367 M. | 385 M. | 404 M. |
| TOTAL INCREMENTO | 461 M. | 482 M. | 406 M. |
| COSTE TOTAL DIÁLISIS | 64.931 M. | 68.200 M. | 71.500 M. |

En este supuesto, el incremento del gasto debido al cambio propuesto en el uso de las membranas sería de 0.75% del gasto total.

A.3 Utilización de membranas en las Unidades de Diálisis Públicas/Concertadas.

Partiendo de la situación española actual, para conseguir una distribución de membranas igual a la Europea incrementando el gasto total en el 0.75% apuntado, se contemplan las tres posibilidades siguientes en la distribución de las diferentes membranas en el conjunto de las unidades de diálisis del país.

1º Incrementar el uso de las membranas de alto coste en el Sector Concertado, manteniendo el uso actual en el Sector Publico. Con estas premisas la distribución sería la siguiente.

| ASISTENCIA/MEMBRANAS | M. BÁSICAS | M. INTERMEDIAS | M. ALTA U.F. |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| SECTOR PUBLICO | 23 % | 25 % | 52 % |
| SECTOR CONCERTADO | 45.3 % | 49.2 % | 5.5 % |
| TOTAL | 35.5 % | 38.5 % | 26 % |

2º Alcanzar la misma utilización en los Sectores Publico y Concertado.

La distribución sería 35.5% de M. básicas, 38.5% de M. intermedias y 26% de M. de alta U.F. en ambos sectores , lo cual significaría una drástica reducción en el sector publico en relación con el uso actual.

3º Establecer una nueva distribución diferenciada en membranas de alto coste entre los Sectores Publico (40%) y Concertado (15%).

| ASISTENCIA/MEMBRANAS | M. BÁSICAS | M. INTERMEDIAS | M. ALTA U.F. |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| SECTOR PUBLICO | 28.8 % | 31.2 % | 40 % |
| SECTOR CONCERTADO | 41 % | 44 % | 15 % |
| TOTAL | 35.5 % | 38.5 % | 26 % |

B. Segundo Supuesto: Incremento del uso de Membranas de alta U.F. por encima de los países de Europa Occidental que comunican el dializador utilizado al registro de la EDTA.

Partiendo de la situación actual en el sector público español, con una proporción de membranas de alta ultrafiltración de un 52% y siendo previsible que en Europa, desde que fueron recogidos los datos del Registro de la EDTA del 93 que han servido de referencia para realizar los anteriores supuestos, se haya modificado la utilización de las membranas, podrían dibujarse unos nuevos escenarios con una mayor utilización de membranas intermedias y de alta U.F. a la considerada anteriormente y por tanto con un incremento mayor del gasto.

Con la misma estimación ya expuesta en la prevalencia y en los precios de las membranas en pesetas constantes del año 96, se contemplan dos posibilidades:

1. Incrementar la utilización de membranas de alto coste en el Sector Concertado hasta alcanzar la media Europea (26%), manteniendo estable el Sector Público (52%).

| ASISTENCIA/MEMBRANAS | M. BÁSICAS | M. INTERMEDIAS | M. ALTA U.F. |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| SECTOR PÚBLICO | 22 % | 26 % | 52 % |
| SECTOR CONCERTADO | 34 % | 40 % | 26 % |
| TOTAL | 28.8 % | 33.7 % | 37.5% |

El incremento del coste en este supuesto sería de 1600 millones de pts 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 1680 y 1767 millones (valor constante de la peseta año 96).

2. Establecer una nueva distribución diferenciada en membranas de alto coste entre los Sectores Público (45%) y Concertado (20%).

| ASISTENCIA/MEMBRANAS | M. BÁSICAS | M. INTERMEDIAS | M. ALTA U.F. |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| SECTOR PÚBLICO | 26.5 % | 28.5 % | 45 % |
| SECTOR CONCERTADO | 38.4 % | 41.6 % | 20 % |
| TOTAL | 33.2 % | 35.8 % | 31 % |

El incremento del gasto que se produciría en este caso para el año 92 sería de 858 millones que representa un incremento de un 1.3%. En los años 97 y 98 el incremento económico sería de 900 y 946 millones.

6. MEDIDAS RACIONALIZADORAS DE CONTENCIÓN DEL GASTO EN DIÁLISIS

En la literatura, son muchos los trabajos sobre los estudios económicos y las actuaciones llevadas a cabo en otros países, destinadas a contener los costes y a racionalizar el gasto por parte de las Administraciones Sanitarias y de las propias unidades de diálisis. El estudio de estas referencias que encontramos tanto en la literatura americana como en la europea nos permite comentar brevemente una serie de medidas en la racionalización del gasto que estimamos deberían ser valoradas por responsables de política y administración sanitarias, gestores de hospitales, responsables de unidades de diálisis y nefrólogos. Algunas de estas medidas son las siguientes:

- Optimizar los rendimientos de las unidades de diálisis:

Disminuir los tiempos muertos, realizar una buena gestión de personal y mejorar el aprovechamiento de instalaciones y equipamiento son medidas lógicas y comentadas en la literatura. Hornberger, en un reciente estudio coste efectividad en la Universidad de Stanford, comunica un mejor coste utilidad con la utilización de membranas High Flux sobre las membranas básicas al conseguir disminuir el tiempo de diálisis y pasar de 3 a 4 turnos diarios consiguiendo un mejor aprovechamiento de los recursos con el mismo coste de personal. Políticas semejantes pueden ser tomadas en consideración en nuestro medio tanto en el sector público como en el concertado.

- Economía de Escala:

Dado que los costes de material representan el 35 % de los costes de la diálisis, parece lógico que la economía de escala sea ampliamente comentada en la literatura

americana como medida racionalizadora para conseguir mayores rendimientos y mejores precios.

- Conseguir una reducción de los precios de algunos materiales y medicamentos.

Una reciente edición del New England Journal of Medicine, comentaba críticamente la inactividad del Gobierno Federal para conseguir, desde de su posición de fuerza como comprador principal, concesiones en el precio de la Eritropoyetina. En España aunque la experiencia en los concursos centralizados no ha sido siempre muy positiva el Sistema Nacional de Salud puede y debe por esta u otras vías tales como negociación con empresas suministradoras, hacer valer su condición de financiador único para conseguir mejores precios en membranas, eritropoyetina u otros.

- Reutilización:

En la actualidad, según los datos de la literatura, más del 72% de las unidades de diálisis en EE.UU. reutilizan sus dializadores. Las publicaciones sobre el tema refieren ausencia de riesgos o problemas cuando la reutilización se realiza con las garantías necesarias. La reutilización, utilizada también en Europa, Canadá y otros países, supone una disminución significativa de los gastos sobre todo en aquellas membranas de mayor coste. A modo de ejemplo si aplicáramos el ahorro por enfermo/año que supone la reutilización de los dializadores, según los datos referidos por el departamento de Admisión de la Universidad de Montreal, a la población Española en diálisis se produciría una disminución de 6.000 millones/año en los costes de la diálisis. Aunque existen implicaciones legales que deberán ser tratadas de forma específica, la constitución de un grupo con participación de las partes implicadas y la realización de un estudio riguroso de coste eficiencia sobre el tema parece una necesidad inmediata.

- Transporte.

Si bien los costes del transporte en diálisis dependen de variables como las distancias en el Área Sanitaria, la organización del transporte en la Provincia, o la política

mas o menos restrictiva en la indicación de transporte individual, la estimación del gasto en transporte, en los trabajos en que se contempla este apartado lo cifran entre 345.000 y más de 1.000.000 de pesetas enfermo/año. En el estudio de costes realizado para este informe, representa el 9.2% de los costes totales. La racionalización del uso del transporte individual, junto a medidas ya implantadas en muchas áreas como la puesta en marcha de transportes colectivos y la implantación del transporte integral, debe suponer un ahorro importante en los costes de transporte que puede estimarse hasta en un 50%.

BIBLIOGRAFÍA.

1. VALDERRABANO, F .E.H.P.Jones and N.P. Mallick. Report on management of failure in Europe, XXIV,1993. Nephrol Dial Transplant, 1995; 10 [Suppl.5]:1-25.
2. N. P, Mallick. What do we learn from the European Registry: what will be the underlying problems in the year 2000?. Nephrol Dial Transplant, 1995; 10 [Suppl.7]:2-6.
3. J. Conde. Aspectos económicos y organizativos del tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Nefrología 1994;[Supl.1]:3-9.
4. J.L. Temes. Coste y calidad en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Nefrología 1994;[Supl.1]:10-13.
5. R.A. Rettig. Socioeconomic impact of the End Stage Renal Disease Program in the USA. Payment and quality of care. Nefrología 1994;[Supl.1]:14-19.
6. F.Valderrábano. El tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica en España. Nefrología 1994;[Supl.1]:27-35.
7. F. Largo. Oferta publica y privada en el tratamiento sustitutivo de la IRCT en España. Nefrología 1994;[Supl.1]:36-41.
8. P. Lazaro. Evaluación de las tecnologías alternativas para la insuficiencia renal crónica: eficacia, equidad. Nefrología 1994;[Supl.1]:49-60.
9. A.R.Nissenson, S.S.Prichad et al. Influencia de factores no relacionados con la medicina en la selección de la modalidad de tratamiento de la IRT. Nefrología 1994;[Supl.1]:82-92.

10. R. Matesanz. Diferencias geográficas en el acceso a los tratamientos sustitutivos: Dialisis y trasplante. Nefrologia 1994;[Supl.1]:93-110.
11. C. Felipe, M. Naya et al. Impacto económico de la incorporación de nuevos avances biotecnológicos en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica en España(1992). Nefrologia 1994;[Supl.1]:111-117.
12. A. L. M. de Francisco,et al. Asistencia pública y privada como integrante en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Nefrologia 1995; XV,5:403-410.
13. V. Barrios, L. Orte, A. Tejedor. Registro Nacional de Dialisis y Trasplante de la Sociedad Española de Nefrologia. Informe 1992. Comite de registro de la SEN. Nefrologia 1995; XV,3:233-244.
14. F. Valderrábano. El tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica en España. Nefrologia 1995; XIV [Supl 1]:27-35.
15. J. E.Marco Franco et al. Planificación sanitaria. Aproximación a una contabilidad analítica del tratamiento substitutivo renal y predicción de costos para 1992.Todo Hospital 1992; 87:39-43.
16. J. Fernández Sevillano. Insuficiencia renal: Contabilidad de costes para planificación, gestión y control de tratamientos sustitutivos.Todo Hospital 1996; 123:45-51.
17. F. Valderrábano. Nutrición y calidad de hemodialisis. Nefrologia 1994; XIV [Supl 2]:2-13.
18. J Aranzábal, L. Perdigo et al. Renal transplantation costs: An economic analysis and comparison with dialysis costs. Transplant Proc 1991; 23:2574.

19. P. Lazaro. Papeles de gestión sanitaria. Evaluación de tecnología médica. Ed M/C/Q ediciones S L.1994.
20. H, J. Gurland, M.J. Lysaght. Future trends in renal replacement therapy. Artificial Organs.1993;17:267-271.
21. N. G. Levinsky. Lessons from the Medicare End Stage Renal Disease Program. N Engl J Med 1993;329:1395-1399.
- 22 .D.C. Mendelssonhn et al.Healt care in Canada and the United States. N Engl J Med 1993;329:965.
23. Editor´s note. Prevalence and Cost of ESRD Therapy.Am J Kidney Dis 1991;XVIII:21-29.
24. Editor´s note. Prevalence and Cost of ESRD Therapy. Am J Kidney Dis 1994;24:S33-S47.
25. A.Baroni, Airoidi,et al. Metodologie dei costi in dialisi in rapporto allázienda salute italian. Minerva Urol Nefrol.1994; 46:17-22.
26. C. Chanut, F.Barnouin et al. Evaluation du cout pour l'assurance du malade, des therapeutiques substitutives de l'insuffisance renale chrorique.Rev Epidem et sante Publ.1991;39:353-364.
27. E.P.Paganini. The future of the End Stage Renal Disease Program. Am J Kidney Dis 1992;XX [Supl 1]:12-15.
28. J.A. Chazan,Marilyn R. London et al. The impact of Diagnosis-Related Groups on the of hospitalisation for End Stage Renal Disease Patients at Rhode island Hospital From 1997 to 1990. Am J Kidney Dis 1992;XIX :523-525.

29. Avi Dor, P.J. Held et al. The Medicare cost of renal dialysis. *Med Care* 1992; 30:879-891.
30. E. Rotellar. Social, Ethical, and Economic aspects of the treatment for End Stage Renal Failure in Spain. *Artificial Organs* 1994;18:942-950.
31. Alan R. Hull. Impact of Reimbursement Regulations on Patients Management. *Am J Kidney Dis* 1992;XX :8-11.
32. Onyekachi Ifudu, Henry Paul, J.D. Mayers et al. Pervasive failed rehabilitation in centre-based maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;23:394-400.
33. Christopher R. Blagg. The Socio-economic Impact of Rehabilitation. *Am J Kidney Dis* 1994;24 :S17-S21.
34. Neil R. Powe, Paul W. Eggers et al. Early Adoption of Cyclosporine and Recombinant Human Erythropoietin Clinical, Economic and Policy Issues With Emergence of High-Cost Drugs. *Am J Kidney Dis* 1994;24 :33-41.
35. Neil R. Powe, Robert I. Griffiths et al. Medicare Payment Policy and Recombinant Erythropoietin Prescribing for Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22 :S557-567
36. Paul W. Eggers. Health Care Policies/Economics of the Geriatric Renal Population. *Am J Kidney Dis* 1990;XVI:384-391.
37. Ray Robinson. Cost-utility analysis. *Economic Evaluation and health care. BMJ* 1993;307:859-862.
38. Joanna Coast. Reprocessing data to from QALYs. *BMJ* 1992; 305: 87-90.
39. John C. Hornberger, Alan M. Garber, Michael E. Chernew. IS High-Flux Dialysis Cost-Effective?. *Int J. Technol-Assess- Health Care.* 1993;9:85-96.

40. A.Dor, P.J. Held, M.V. Pauly The Medicare cost of renal dialysis. Evidence from a statistical cost function. *Med Care* 1992;30:879-891.
41. S. Sheingold, D. Churchill et al. The impact of recombinant human erythropoietin on medical care cost for hemodialysis patients in Canada. *Soc. Sci. Med.*1992; 34:983-991.
42. J.C. Hornberger. The hemodialysis prescription and cost effectiveness. Renal Physicians association working committees on clinical guidelines. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993, 4: 1221-7.(Abstract)
43. I. Karlberg G. Nyberg. Cost-effectiveness studies of renal transplantation. *Int J. Technol-Assess- Health Care.*1995;11 :611-22.
44. R. Francouer, S.Vas et al. Dialysis reuse: an automated system using peracetic acid. *Int. J. Artif. Organs.*1994;17 :331-336.
45. B.Canaud, Q.V. Nguyen et al. Reuse of highly permeable dialysers with peroxyacetic acid as sole clearing and disinfecting agent. *ASAIO-transplant* 1991, 37: 653-657.
46. E.Baris, M.Mcgregor. The reuse of hemodialyzers: an assessment of safety and potential saving .*Can. Med. Assoc. J.* 1993; 148: 175-183.

ANEXO I

Identificación del dializador (nombre y modelo):

Identificación del fabricante de la membrana:

Identificación del fabricante del dializador:

1. ESPECIFICACIONES DE FUNCIONALIDAD

1.1 Composición de la membrana:

Complementariamente, señalar su inclusión en alguna de las siguientes categorías:

**Celulosa regenerada
Celulósica modificada
Sintética**

1.2 Superficie eficaz de membrana (m²):

1.3 Espesor de membrana (μ):

1.4 Potencial de superficie (mV):

1.5 Presión transmembrana (kPa; 13,3 kPa = 100 mm de Hg.):

1.6 Distensibilidad (ml/kPa):

1.7 Coeficiente de ultrafiltración (ml/h.mmHg):

1.8 Coeficiente de cribado, conforme a moléculas de las tres magnitudes de peso molecular más comunmente utilizadas a estos efectos, como pueden ser:

Pequeñas: **Urea (PM, 60)**

Medianas: **Vitamina B₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200)**

Grandes: **β-2-Microglobulina (PM 11.800)**

1.9 Aclaramiento (ml/min):

1.10 Dialisancia (ml/min):

2. ESPECIFICACIONES DE "BIOCOMPATIBILIDAD"

2.1 Activación del complemento (ng/ml frente a Tiempo en minutos)

Componente C3a

Componente C5a

Componente C5b-9 (Membrane Attack Complex, MAC)

2.2 Movilización de mediadores

Interleukina 1 (actividad en Unidades/ml)

Factor de Necrosis Tumoral (actividad en Unidades/ml)

Elastasa granulocitaria (ng/ml frente a Tiempo en minutos)

β-2-Microglobulina (ng/ml)

A N E X O II a

(especificaciones de funcionalidad)

Advertencias:

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

En coherencia con el criterio de valoración individualizada que se viene sosteniendo, en el **Anexo II** se ofrece la información facilitada por las empresas fabricantes o distribuidoras de dializadores en España. Esta Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ha reproducido fielmente la información recibida, sin proceder a su contrastación ni verificación. En consecuencia tal información queda bajo la exclusiva responsabilidad de las empresas que la han facilitado y que la sustentan bien en estudios internos, bien en información bibliográfica o bien en información facilitada por los proveedores de las membranas

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

BAXTER. Especificaciones de funcionalidad

| MODELO de DIALIZADOR | ST15 | ST23 | ST25 | CA90 | CA110 | CA130 | CA150 | CA170 | CA210 | 140E | 170E | 220G |
|--|----------|------|------|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------------------|------|------|
| Identificación de la membrana | Cuprofán | | | Acetato de Celulosa | | | | | | Diacetato de Celulosa ⁴ | | |
| Identif. del fabricante | Akzo | | | Toyobo | | | | | | Althin | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,9 | 1,25 | 1,6 | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,5 | 1,7 | 2,1 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |
| Espesor de membrana (μ): | 8 | 8 | 8 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 30 | 30 | 30 |
| Presión transmembra (kPa) | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 |
| Coeficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 4 | 5,2 | 6,5 | 4,3 | 5,2 | 5,6 | 7,2 | 7,6 | 10,1 | 5,7 | 6,4 | 12,1 |
| Coeficientes de cribado para: | | | | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1,0 | 1 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,4 | 0,4 | 0,4 |
| Aclaramiento (ml/min) ⁵ : | | | | | | | | | | | | |
| Urea | 168 | 176 | 191 | 169 | 176 | 179 | 185 | 194 | 198 | 177 | 189 | 199 |
| Creatinina | 142 | 156 | 170 | 132 | 144 | 148 | 162 | 172 | 178 | 163 | 176 | 184 |
| Fosfato | 124 | 139 | 159 | 86 | 103 | 101 | 132 | 151 | 158 | 134 | 152 | 174 |
| Vitamina B ₁₂ | 41 | 55 | 62 | 42 | 52 | 53 | 66 | 66 | 77 | 55 | 58 | 82 |

⁴ Gama de los dializadores Miro-Nova. En esta serie las cifras de aclaramiento se expresan "in vivo", incrementando en un 10% los datos obtenidos "in vitro", según Sako LK and van Stone JC. Int J of Artif Organs 1992; vol 15, n° 8.

⁵ Determinación "in vitro". Qs=200 ml/min.

BAXTER. Especificaciones de funcionalidad

| MODELO de DIALIZADOR | CA-HP 90 | CA-HP 110 | CA-HP 130 | CA-HP 150 | CA-HP 170 | CA-HP 210 | CT 110G | CT 150G | CT 190G | TRICEA 110G | TRICEA 130G | TRICEA 150G | TRICEA 170G | TRICEA 210G |
|--|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------------|------------|------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | Diacetato de Celulosa Toyobo | | | | | | Triacetato de Celulosa Toyobo | | | Triacetato de Celulosa HP Toyobo | | | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²) | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,5 | 1,7 | 2,1 | 1,1 | 1,5 | 1,9 | 1,1 | 1,3 | 1,5 | 1,7 | 2,1 |
| Espesor de membrana (μ): | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Presión transmembrana (kPa) | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 |
| Coeficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 6,6 | 8,8 | 10,1 | 11,1 | 12,6 | 16,4 | 22 | 29 | 36 | 25 | 28 | 29 | 31 | 39 |
| Coeficientes de cribado para: | | | | | | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,75 | 0,75 | 0,75 | 0,75 | 0,75 |
| Aclaramiento (ml/min) ⁶ : | | | | | | | | | | | | | | |
| Urea | 172 | 177 | 186 | 187 | 192 | 194 | 185 | 190 | 192 | 188 | 194 | 197 | 198 | 199 |
| Creatinina | 146 | 156 | 165 | 174 | 181 | 184 | 168 | 175 | 182 | 177 | 184 | 189 | 192 | 198 |
| Fosfato | 115 | 126 | 138 | 147 | 156 | 165 | 166 | 170 | 182 | 161 | 172 | 179 | 184 | 191 |
| Vitamina B ₁₂ | 60 | 70 | 79 | 88 | 94 | 106 | 109 | 118 | 137 | 119 | 127 | 142 | 148 | 164 |

⁶ Determinación "in vitro". Q_s=200 ml/min.

BRAUN. Especificaciones de funcionalidad

| DIALIZADOR | D I A C A P | | | | | | |
|--|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| MODELO de DIALIZADOR | CE 1100 | CE 1400 | CE 1600 | CE 2000 | HE 1200 | HE 1400 | HE 1700 |
| Identificación de la membrana | CU | CU | CU | CU | HEM | HEM | HEM |
| Identif. del fabricante | Enka/Akzo | Enka/Akzo | Enka/Akzo | Enka/Akzo | Enka/Akzo | Enka/Akzo | Enka/Akzo |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 1,08 | 1,35 | 1,64 | 1,95 | 1,15 | 1,36 | 1,72 |
| Espesor de membrana (μ): | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 |
| Presión transmembrana (kPa) | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| mmHg | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 |
| Coeficiente ultrafiltración: (ml/h·mmHg) | 4,5 | 5,9 | 7,4 | 8,6 | 5,9 | 7,4 | 8,6 |
| Coeficientes de cribado para moléculas: | | | | | | | |
| pequeñas (~PM, 60) | 173 | 184 | 190 | 195 | 178 | 185 | 192 |
| medianas (1.355 ≤PM≤5.200) | 35 | 45 | 55 | 60 | 38 | 47 | 55 |
| Aclaramiento (ml/min) ⁷ : | | | | | | | |
| Urea | 173 | 184 | 190 | 195 | 178 | 185 | 192 |
| Creatinina | 142 | 156 | 172 | 177 | 152 | 165 | 175 |
| Fosfato | 121 | 135 | 147 | 159 | 129 | 139 | 150 |
| Vitamina B ₁₂ | 35 | 45 | 55 | 60 | 38 | 47 | 55 |

⁷ Aclaramiento *in vitro* para: Q_B=200ml/min; Q_D =500 ml/min y Q_{VF} =0 ml/min

FRESENIUS. Especificaciones de funcionalidad

| DIALIZADOR | H E M O F L O W - F ⁸ | | | | | | H E M O F L O W - H P S ⁹ | | | | |
|--|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| MODELO | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 | F4HPS | F5HPS | F6HPS | F7HPS | F8HPS |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | POLISULFONA LF FRESENIUS AG | | | | | | POLISULFONA LF-HP FRESENIUS AG | | | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,4 | 0,7 | 1,0 | 1,3 | 1,6 | 1,8 | 0,7 | 1,0 | 1,3 | 1,6 | 1,8 |
| Espesor de membrana (μ): | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | | | | | |
| Presión transmembra (kPa) (mmHg) | 80 600 | 80 600 | 80 600 | 80 600 | 80 600 | 80 600 | 80 600 | 80 600 | 80 600 | 80 600 | 80 600 |
| Coefficiente de ultrafiltración ¹⁰ en (ml/h·mmHg): | 1,7 | 2,8 | 4,0 | 41,3 | 48,0 | 56,3 | 32 | 47 | 64 | 74 | 83 |
| Coefficientes de cribado para: | | | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | | | | | | | | | | | |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | | | | | | | | | | | |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | | | | | | | | | | | |
| Aclaramiento (ml/min) ¹¹ : | | | | | | | | | | | |
| Urea | 125 | 155 | 170 | 180 | 184 | 186 | 160 | 174 | 183 | 186 | 188 |
| Creatinina | 95 | 128 | 149 | 164 | 169 | 172 | 131 | 152 | 167 | 172 | 175 |
| Fosfato | 50 | 78 | 103 | 123 | 132 | 138 | 84 | 114 | 140 | 150 | 156 |
| Vitamina B ₁₂ | 20 | 32 | 45 | 60 | 68 | 76 | 38 | 54 | 72 | 82 | 92 |

⁸ Polisulfona de bajo flujo (LF).

⁹ Polisulfona de bajo flujo (LF) y alta permeabilidad (HP). Esterilización por vapor (S). Todas las cifras de aclaramiento de este dializador están determinadas *in vitro*, según ISO 8637 (1989), utilizando: Q_B= 200 ml/min; Q_D= 500 ml/min; UF=0 y T^a=37°C.

¹⁰ Determinación *in vitro*, con sangre humana de hematocrito 32%.

¹¹ Determinación *in vitro* según prEN 1283, utilizando: Q_B= 200 ml/min; Q_D= 500 ml/min; UF=0 y T^a=37°C

FRESENIUS. Especificaciones de funcionalidad

| DIALIZADOR | HEMOFLOW - F (HF) ¹² | | | | HEMOFLOW F (HFS) ¹³ | | | |
|--|---------------------------------|-----|-----|---------------------|--------------------------------|-------|-------|-------|
| MODELO | F40 | F50 | F60 | HF 80 ¹⁴ | HF40S | HF50S | HF60S | HF80S |
| Identificación de la membrana | POLISULFONA HF | | | | | | | |
| Identif. del fabricante | FRESENIUS AG | | | | | | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,7 | 1 | 1,3 | 1,8 | 0,7 | 1 | 1,3 | 1,8 |
| Espesor de membrana (μ): | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Presión transmembra (kPa) | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| (mmHg) | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 | 600 |
| Coefficiente de ultrafiltración ¹⁵ (ml/h·mmHg): | 20 | 30 | 40 | 55 | 20 | 30 | 40 | 55 |
| Coefficientes de cribado para: | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | | | | | | | | |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | | | | 1 0,99 | | | | |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | | | | 0,65 | | | | |
| Aclaramiento (ml/min) ¹⁶ : | | | | | | | | |
| Urea | 165 | 178 | 185 | 265 | 165 | 180 | 185 | 268 |
| Creatinina | 140 | 160 | 172 | 245 | 140 | 162 | 172 | 248 |
| Fosfato | 138 | 158 | 170 | 240 | 138 | 160 | 170 | 243 |
| Vitamina B ₁₂ | 75 | 95 | 118 | 180 | 75 | 102 | 118 | 182 |

¹² Polisulfona de alto flujo.

¹³ Polisulfona de alto flujo. Esterilización por vapor.

¹⁴ En este modelo los aclaramientos de las cuatro moléculas se refieren a hemodiafiltración.

¹⁵ Determinación *in vitro*, con sangre humana de hematocrito 28%.

¹⁶ Determinación *in vitro* según ISO 8637 (1989), utilizando: Q_B= 200 ml/min; Q_D= 500 ml/min; UF=0 y T^a =37°C

GAMBRO. Especificaciones de funcionalidad
(Membranas de Cuprofán)

| DIALIZADOR | Fiber Alwall | | | | | LunDia Alpha | | | |
|---|------------------|--------|--------|--------|--------|------------------|------|------|------|
| MODELO | GFE 09 | GFE 11 | GFE 12 | GFE 15 | GFE 18 | 400 | 500 | 600 | 700 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | CUPROFÁN AKZO | | | | | CUPROFÁN AKZO | | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,5 | 1,8 | 0,7 | 1,0 | 1,3 | 1,3 |
| Espesor de membrana (μ): | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 6,5 |
| Presión transmembrana (kPa) | | | | | | | | | |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 4 | 5,3 | 6 | 6,4 | 8,3 | 4,8 | 6,1 | 8,3 | 11,2 |
| Coefficientes de cribado para: | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,67 | 0,67 | 0,67 | 0,67 | 0,67 | 0,67 | 0,67 | 0,67 | 0,67 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| Aclaramiento (ml/min) ¹⁷ : | | | | | | | | | |
| Urea | 160 | 171 | 177 | 182 | 190 | 158 | 173 | 179 | 186 |
| Creatinina | 128 | 144 | 151 | 162 | 170 | 129 | 146 | 155 | 167 |
| Fosfato | 116 | 127 | 140 | 145 | 155 | 113 | 131 | 145 | 187 |
| Vitamina B ₁₂ | 41 | 52 | 55 | 62 | 75 | 41 | 55 | 67 | 83 |

¹⁷ Datos obtenidos en las siguientes condiciones: Qb, 200ml/min; Qd, 500 ml/min y PTM, 100 mm Hg.

GAMBRO. Especificaciones de funcionalidad
(Membranas de Hemofán, Gambrane y Poliamida)

| DIALIZADOR | FIBER AWALL GFS PLUS | | | LUNDIA PRO | | | | POLYFLUX | | | |
|--|-----------------------|----|----|---|-----|-----|-----|-----------------------------|----|----|----|
| MODELO | 12 | 16 | 20 | 100 | 200 | 500 | 600 | 11 | 14 | 17 | 21 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | H E M O F Á N AKZO | | | GAMBRANE (policarbonato+poliéter) GAMBRO | | | | P O L I A M I D A GAMBRO | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 1,1 | 1,7 | 1,8 | 0,3 | 0,5 | 1 | 1,3 | 1,1 | 1,4 | 1,7 | 2,1 |
| Espesor de membrana (μ): | 8 | 8 | 6,5 | 15 | 15 | 15 | 15 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Presión transmembrana (kPa) | | | | | | | | | | | |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 6,8 | 9,4 | 11,4 | 2,2 | 3,5 | 8,2 | 9,6 | 42 | 52 | 58 | 68 |
| Coefficientes de cribado para: | | | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 0,9 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| Aclaramiento (ml/min): | | | | | | | | | | | |
| Urea | 171 | 190 | 192 | 71 | 114 | 162 | 174 | 175 | 182 | 240 | 248 |
| Creatinina | 144 | 170 | 173 | 58 | 94 | 138 | 154 | 158 | 168 | 214 | 222 |
| Fosfato | 148 | 171 | 176 | 49 | 78 | 122 | 134 | 149 | 162 | 204 | 214 |
| Vitamina B ₁₂ | 150 | 77 | 91 | 24 | 45 | 80 | 90 | 102 | 112 | 137 | 153 |

HOSPAL-COBE. Especificaciones de funcionalidad

| DIALIZADOR | CRYSTAL | | | FILTRAL | | | | | |
|---|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| MODELO | 2800 | 3400 | 4000 | 6 | 8 | 10 | 12 | 16 | 20 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | AN 69 "XS" HOSPAL | AN 69 "XS" HOSPAL | AN 69 "XS" HOSPAL | AN 69 "HF" HOSPAL | AN 69 "HF" HOSPAL | AN 69 "HF" HOSPAL | AN 69 "HF" HOSPAL | AN 69 "HF" HOSPAL | AN 69 "HF" HOSPAL |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 1,04 | 1,25 | 1,53 | 0,60 | 0,75 | 0,90 | 1,30 | 1,70 | 2,05 |
| Espesor de membrana (μ): | 19 | 19 | 19 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Potencial de superficie (Z), en mV: | -100 mV | -100 mV | -100 mV | -100mV | -100mV | -100mV | -100mV | -100mV | -100mV |
| Presión transmembrana (kPa) | 60 ¹⁸ | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| Distensibilidad (ml/kPa) ¹⁹ : | 21 | 24 | 30 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 31 | 36 | 46 | 23 | 32 | 37 | 50 | 69 | 88 |
| Coefficientes de cribado ²⁰ para: | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,99 0,91 | 0,99 0,91 | 1 0,91 | 0,95 0,95 | 0,95 0,93 | 0,95 0,93 | 0,95 0,93 | 0,95 0,93 | 0,95 0,93 |
| Mioglobina | 0,26 | 0,26 | 0,30 | 0,55 | 0,44 | 0,44 | 0,44 | 0,52 | 0,55 |
| Aclaramiento (ml/min) ²¹ : | | | | | | | | | |
| Urea | 165-203- 223 | 174-218- 244 | 181-230- 259 | 91-117-136 | 155-185 | 165-202- 224 | 174-216- 241 | 187-241- 275 | 195-250- 288 |
| Creatinina | 143-168- 181 | 155-184- 203 | 165-201- 222 | 82-100-113 | 131-150 | 140-161- 174 | 158-190- 209 | 173-207- 230 | 181-225- 252 |
| Fosfato | 120-136- 145 | 134-154- 166 | 145-170- 184 | 70-80-86 | 105-117 | 114-127- 134 | 136-157- 169 | 148-174- 189 | 161-195- 215 |
| Vitamina B ₁₂ | 71-75-77 | 83-90-94 | 95-104-109 | 40-43-45 | 61-64 | 65-69-72 | 82-89-92 | 96-106-111 | 112-125- 132 |
| Dialisancia (ml/min): | Dialisancia = 0,99·Aclaramiento | | | | | | | | |

¹⁸ Presión total con 40 kPa máx. en sangre.

¹⁹ Las cantidades expresan ml/13,3 kPa, entre 13,3 y 26,6 kPa.

²⁰ Datos internos. Determinación practicada con: plasma Cp=60g/l; QUF=60ml/min y Qb=300ml/min.

²¹ Datos internos. Determinación *in vitro*. Qd=500 ml/min; QUF=0 ml/min; T^a=37° C; los resultados se expresan, respectivamente, para Qb de 200, 300 y 400 ml/min.

²² Excepcionalmente en estos dos dializadores, los aclaramientos de las cuatro moléculas que siguen se expresan respectivamente para Qb de 100, 150 y 200 ml/min. en el caso del Filtral 6; y Qb de 200 y 300 ml/min en el del Filtral 8.

HOSPAL-COBE. Especificaciones de funcionalidad

| DIALIZADOR | ACEPAL | | | | DISSCAP | | | |
|--|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| MODELO | 1100 | 1300 | 1500 | 1700 | 120 SE | 150 SE | 180 SE | 210 SE |
| Identificación de la membrana | Acet. Cel. | Acet. Cel. | Acet. Cel. | Acet. Cel. | Cuprofán | Cuprofán | Cuprofán | Cuprofán |
| Identif. del fabricante | TEIJIN | TEIJIN | TEIJIN | TEIJIN | AKZO | AKZO | AKZO | AKZO |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 1 | 1,2 | 1,5 | 1,7 | 1,1 | 1,3 | 1,7 | 2,1 |
| Espesor de membrana (μ): | 14 | 14 | 14 | 14 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Potencial de superficie (mV) ²³ : | | | | | -60mV | -60mV | -60mV | -60mV |
| Presión transmembra (kPa) | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| Distensibilidad (ml/kPa) ²⁴ : | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Coeficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 7 | 8 | 10 | 13 | 4,2 | 5,2 | 6,8 | 8,2 |
| Coeficientes de cribado ²⁵ para: | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) | 0,99 | 0,99 | 0,99 | 0,99 | | | | |
| o Inulina (PM, 5.200) | 0,86 | 0,96 | 0,96 | 0,96 | | | | |
| Mioglobina | 0,35 | 0,35 | 0,35 | 0,35 | | | | |
| Aclaramiento (ml/min) ²⁶ : | | | | | | | | |
| Urea | 160-197-216 | 167-206-228 | 177-224-251 | 184-237-269 | 171-211-235 | 175-219-245 | 185-240-273 | 189-248-285 |
| Creatinina | 134-155-167 | 142-167-180 | 156-188-206 | 165-202-223 | 145-170-186 | 157-188-206 | 169-208-231 | 175-220-246 |
| Fosfato | 106-118-124 | 114-129-136 | 132-153-164 | 142-166-180 | 119-134-142 | 131-151-162 | 144-169-183 | 156-187-205 |
| Vitamina B ₁₂ | 53-56-57 | 59-63-65 | 74-80-82 | 83-89-93 | 39-40-41 | 49-51-52 | 58-61-63 | 70-75-77 |
| Dialisancia (ml/min): | Dialisancia = 0,99·Aclaramiento | | | | | | | |

²³ Potencial Z

²⁴ Las cantidades expresan ml/13,3 kPa, entre 13,3 y 26,6 kPa.

²⁵ Determinación practicada con: plasma Cp=60g/l; QUF=60ml/min y Qb=300ml/min.

²⁶ Determinación *in vitro*. Qd=500 ml/min; QUF=0 ml/min; T^a=37° C; los resultados se expresan, respectivamente, para Qb de 200, 300 y 400 ml/min.

HOSPAL-COBE. Especificaciones de funcionalidad

| DIALIZADOR MODELO | NEPHRAL | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 200 | 300 | 400 | 500 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | AN 69 "XT" HOSPAL | AN 69 "XT" HOSPAL | AN 69 "XT" HOSPAL | AN 69 "XT" HOSPAL |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 1,05 | 1,30 | 1,65 | 2,15 |
| Espesor de membrana (μ): | 42 | 42 | 42 | 42 |
| Potencial de superficie (mV) ²⁷ : | -100mV | -100mV | -100mV | -100mV |
| Presión transmembra (kPa) | 60 | 60 | 60 | 60 |
| Distensibilidad (ml/kPa) ²⁸ : | 1 | 1 | 1 | 2 |
| Coeficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 33 | 40 | 50 | 65 |
| Coeficientes de cribado ²⁹ para: | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 1 0,80 | 1 0,96 | 1 0,96 | 1 0,96 |
| Mioglobina | 0,55 | 0,60 | 0,65 | 0,68 |
| Aclaramiento (ml/min) ³⁰ : | | | | |
| Urea | 173-216- 241 | 181-231- 261 | 189-250- 287 | 195-265- 310 |
| Creatinina | 156-187- 205 | 166-204- 226 | 176-220- 246 | 184-237- 269 |
| Fosfato | 135-156- 168 | 146-172- 187 | 156-187- 205 | 168-207- 230 |
| Vitamina B ₁₂ | 85-92-96 | 96-106-111 | 111-124- 131 | 126-143- 153 |

²⁷ Potencial Z

²⁸ Las cantidades expresan ml/13,3 kPa, entre 13,3 y 26,6 kPa.

²⁹ Determinación practicada con: plasma Cp=60g/l; QUF=60ml/min y Qb=300ml/min.

³⁰ Determinación *in vitro*. Qd=500 ml/min; QUF=0 ml/min; T^a=37° C; los resultados se expresan, respectivamente, para Qb de 200, 300 y 400 ml/min.

| | |
|-----------------------|---------------------------------|
| Dialisancia (ml/min): | Dialisancia = 0,99-Aclaramiento |
|-----------------------|---------------------------------|

IDEMSA.Especificaciones de funcionalidad
Dializadores de CUPROPHAN

| MODELO de DIALIZADOR | 12 | 15 | 23 | 25 | 28 | 30 | 32 |
|---|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | CUPROPHAN AKZO | | | | | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,8 | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,5 | 1,8 | 2 |
| Espesor de membrana (μ): | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Presión transmembra (kPa) | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h mmHg): | 4,01 | 4,21 | 5,02 | 6,01 | 7,01 | 8,42 | 9,22 |
| Coeficientes de cribado para: | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,85/0,3 | 0,85/0,3 | 0,85/0,3 | 0,85/0,3 | 0,85/0,3 | 0,85/0,3 | 0,85/0,3 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Aclaramiento (ml/min) ³¹ : | | | | | | | |
| Urea | 160-197 | 169-208 | 178-220 | 184-227 | 189-233 | 192-243 | 195-249 |
| Creatinina | 143-162 | 152-178 | 161-195 | 167-208 | 172-214 | 175-218 | 178-224 |
| Fosfato | 109-122 | 117-139 | 129-154 | 139-166 | 147-174 | 154-181 | 159-187 |
| Vitamina B ₁₂ | 44-45 | 48-49 | 53-55 | 61-64 | 61-64 | 66-70 | 69-74 |

³¹ Resultados referidos, respectivamente, a flujos sanguíneos de 200-300 ml/min

IDEMSA.Especificaciones de funcionalidad
Dializadores de HEMOPHAN

| MODELO de DIALIZADOR | 12H | 15H | 23H | 25H | 28H | 30H | 32H |
|---|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | H E M O P H A N AKZO | | | | | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,8 | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,5 | 1,8 | 2 |
| Espesor de membrana (μ): | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Presión transmembra (kPa) | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 |
| Coeficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 4,21 | 4,41 | 5,21 | 6,21 | 7,21 | 8,62 | 9,42 |
| Coeficientes de cribado para: | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,85 0,3 | 0,85 0,3 | 0,85 0,3 | 0,85 0,3 | 0,85 0,3 | 0,85 0,3 | 0,85 0,3 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Aclaramiento (ml/min) ³² : | | | | | | | |
| Urea | 161-198 | 170-209 | 179-221 | 185-228 | 190-234 | 193-244 | 196-250 |
| Creatinina | 145-164 | 154-180 | 163-197 | 169-210 | 174-216 | 177-220 | 196-226 |
| Fosfato | 111-124 | 119-141 | 131-156 | 141-168 | 149-176 | 156-183 | 161-189 |
| Vitamina B ₁₂ | 47-48 | 51-52 | 56-58 | 61-63 | 64-67 | 72-77 | 72-77 |

³² Resultados referidos, respectivamente, a flujos sanguíneos de 200-300 ml/min

IDEMSA.Especificaciones de funcionalidad
Dializadores de BIOFLUX

| MODELO de DIALIZADOR | 100 | 120 | 140 | 160 | 180 | 200 | H-900 | H1100 | H 1300 | H 1500 | H 1700 | H 1900 |
|--|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Identificación de la membrana | B I O F L U X | | | | | | | | | | | |
| Identif. del fabricante | AKZO | | | | | | | | | | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 1 | 1,2 | 1,4 | 1,6 | 1,8 | 2 | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,5 | 1,7 | 1,9 |
| Espesor de membrana (μ): | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 | 18,5 |
| Presión transmembrana (kPa) | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 | 66,5 |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 16,04 | 19,04 | 23,05 | 25,06 | 27,06 | 29,06 | 20,05 | 24,06 | 28,07 | 32,08 | 36,09 | 40,1 |
| Coefficientes de cribado para: | | | | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 | 0,65 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 | 0,45 |
| Aclaramiento (ml/min) ³³ : | | | | | | | | | | | | |
| Urea | 170-201 | 176-208 | 183-220 | 185-225 | 188-230 | 190-234 | 170-200 | 175-206 | 182-216 | 185-224 | 188-229 | 190-235 |
| Creatinina | 152-183 | 161-201 | 166-207 | 172-213 | 176-217 | 179-221 | 155-188 | 164-206 | 169-212 | 175-218 | 179-222 | 182-226 |
| Fosfato | 137-164 | 142-169 | 151-179 | 157-187 | 161-194 | 165-198 | 142-171 | 147-176 | 156-186 | 162-194 | 166-201 | 170-205 |
| Vitamina B ₁₂ | 91-102 | 94-105 | 100-115 | 107-123 | 114-131 | 120-136 | 98-112 | 101-115 | 107-125 | 114-133 | 121-141 | 127-146 |

³³ Resultados referidos, respectivamente, a flujos sanguíneos de 200-300 ml/min

SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de funcionalidad
(Membranas de Hemofán / Polisulfona y Polisulfona HF / Polisulfona LF)

| DIALIZADOR | S P I R A F L O (SG) | | | | | |
|--|------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|-------------|
| MODELO | SG-2 | SG-3 | SG-5 | SG-6 | SG-10 | SG-30 |
| Identificación de la membrana | Polisulfona / Hemophán | | | | Polisulfona ³⁴ | |
| Identif. del fabricante | Fresenius / Akzo | | | | Fresenius | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,44 / 1,15 | 0,55 / 1,36 | 0,55 / 1,60 | 0,68 / 1,36 | 0,55 / 0,68 | 0,55 / 1,35 |
| Espesor de membrana (μ): | 40 / 8 | 40 / 8 | 40 / 6,5 | 40 / 8 | 40 / 40 | 40 / 40 |
| Presión transmembrana (kPa) | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Coeficientes de cribado para: | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 1 | 1 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | ND | ND | ND | ND | ≥0,25 | ≥0,25 |
| Aclaramiento (ml/min) ³⁵ : | | | | | | |
| Urea | 228 | 255 | 265 | 259 | 190 | 250 |
| Creatinina | 205 | 227 | 232 | 230 | 158 | 219 |
| Fosfato | 160 | 187 | 218 | 200 | 122 | 174 |
| Vitamina B ₁₂ | 86 | 107 | 111 | 109 | 65 | 121 |

³⁴ Polisulfona de alto y bajo flujo (HF y LF) respectivamente.

³⁵ Cifras obtenidas en las siguientes condiciones: Q_b=300 ml/min; Q_d=500 ml/min; U_f=40 ml/min; Q_{inf}=20 ml/min

**SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de funcionalidad
(Membranas de Polisulfona)**

| DIALIZADOR | SPIRAFLO (HFT) | | R Á P I D O (BLS) | | | | | |
|--|--------------------------|--------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| MODELO | HFT 02 | HFT 05 | BLS-621 | BLS-624 | BLS-627 | BLS-632 | BLS-642 | BLS-643 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | Polisulfona Fresenius | | Polisulfona Fresenius | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,27 | 0,55 | 0,68 | 1,09 | 1,36 | 1,89 | 1,09 | 1,36 |
| Espesor de membrana (μ): | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Presión transmembrana (kPa) | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 20 | 26 | 29 ³⁶ | 34 | 47 | 56 | 9 | 11,2 |
| Coefficientes de cribado para: | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | ≥0,25 | ≥0,25 | ≥0,25 | ≥0,25 | ≥0,25 | ≥0,25 | ≥0,25 | ≥0,25 |
| Aclaramiento (ml/min) ³⁷ : | | | | | | | | |
| Urea | 101 | 110 | 165 | 182 | 190 | 195 | 172 | 180 |
| Creatinina | 110 | 101 | 140 | 164 | 173 | 180 | 151 | 160 |
| Fosfato | 73 | 86 | 125 | 155 | 165 | 172 | 119 | 128 |
| Vitamina B ₁₂ | 32 | 47 | 75 | 100 | 113 | 126 | 52 | 61 |

³⁶ Determinación con sangre bovina.

³⁷ Cifras obtenidas en las siguientes condiciones: Q_b=200 ml/min; Q_d=500 ml/min; U_f=0 ml/min.

**SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de funcionalidad
(Membranas de Cuprofán)**

| DIALIZADOR | S P I R A F L O (NT) | | | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| MODELO | NT-0908 | NT-1108 | NT-1508 | NT-1808 | NT-1465 | NT-1175 | NT-1375 | NT-1675 | NT-1975 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | C U P R O F Á N Akzo-Nobel Faser | | | | | | | | |
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,85 | 1,15 | 1,36 | 1,72 | 1,45 | 1,08 | 1,35 | 1,64 | 1,95 |
| Espesor de membrana (μ): | 8 | 8 | 8 | 8 | 6,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 |
| Presión transmembrana (kPa) | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Coeficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 4,5 | 5,9 | 7,4 | 8,6 | 8,3 | 4,5 | 5,9 | 7,4 | 8,6 |
| Coeficientes de cribado para: | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Aclaramiento (ml/min) ³⁸ : | | | | | | | | | |
| Urea | 165 | 178 | 185 | 192 | 185 | 173 | 184 | 190 | 195 |
| Creatinina | 134 | 152 | 165 | 175 | 165 | 142 | 156 | 172 | 177 |
| Fosfato | 113 | 129 | 139 | 150 | 155 | 121 | 135 | 147 | 159 |
| Vitamina B ₁₂ | 30 | 38 | 47 | 55 | 60 | 35 | 45 | 55 | 60 |

³⁸ Cifras obtenidas en las siguientes condiciones: Q_b=200 ml/min; Q_d=500 ml/min; U_f=0 ml/min.

SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de funcionalidad

(Membranas de Hemofán esterilizadas por: óxido de etileno, radiaciones gamma y vapor de agua)

| DIALIZADOR | SPIRAFLO NT- - H (Óxido de etileno) ³⁹ | | | | | SPIRAFLO NT- - H/G (Radiaciones gamma) ⁴⁰ | | | | | SPIRAFLO NT- HS (Vapor) ⁴¹ | |
|--|--|--------|--------|--------|--------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|---|------------|
| MODELO | 1208 H | 1408 H | 1808 H | 1265 H | 1665 H | 1208 H/G | 1408 H/G | 1808 H/G | 1265 H/G | 1665 H/G | 1208 HS | 1408 HS |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | HEMOFAN AKZO NOBEL FASER | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 1,15 | 1,36 | 1,72 | 1,20 | 1,60 | 1,15 | 1,36 | 1,72 | 1,20 | 1,60 | 1,35 | 1,64 |
| Espesor de membrana (μ): | 8 | 8 | 8 | 6,5 | 6,5 | 8 | 8 | 8 | 6,5 | 6,5 | 8 | 8 |
| Presión transmembrana (kPa) | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 5,9 | 7,4 | 8,6 | 7,3 | 9,2 | 3 | 3,7 | 4,2 | 3,6 | 4,6 | 5,5 | 7 |
| Coefficientes de cribado para: | | | | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,95 |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Aclaramiento (ml/min) ⁴² : | | | | | | | | | | | | |
| Urea | 178 | 185 | 192 | 180 | 190 | 170 | 180 | 190 | 180 | 190 | 167 | 170 |
| Creatinina | 152 | 165 | 175 | 160 | 170 | 145 | 158 | 170 | 160 | 170 | 142 | 148 |
| Fosfato | 129 | 139 | 150 | 148 | 160 | 125 | 135 | 145 | 148 | 160 | 126 | 132 |
| Vitamina B ₁₂ | 38 | 47 | 55 | 55 | 65 | 34 | 38 | 43 | 40 | 50 | 44 | 50 |

³⁹ Esterilizados por óxido de etileno.

⁴⁰ Esterilizado por radiaciones gamma.

⁴¹ Esterilizado por vapor de agua.

⁴² Cifras obtenidas en las siguientes condiciones: Q_b=200 ml/min; Q_d=500 ml/min; U_f=0 ml/min.

SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de funcionalidad

(Membranas de Celulosa modificada esterilizadas por: óxido de etileno y radiaciones gamma)

| DIALIZADOR | SPIRAFLO NC (Óxido de etileno) | | | | | SPIRAFLO-G (Radiaciones gamma) | | | | |
|--|---|---------|---------|---------|---------|-----------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| MODELO | NC 0985 | NC 1285 | NC 1485 | NC 1785 | NC 2085 | 0985 /G | 1285/G | 1485/G | 1785/G | 2085/G |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | CELULOSA MODIFICADA AKZO NOBEL FASER | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Superficie eficaz de membrana (m ²): | 0,90 | 1,15 | 1,45 | 1,70 | 1,95 | 0,90 | 1,15 | 1,45 | 1,70 | 1,95 |
| Espesor de membrana (μ): | 8,5 | 8,5 | 8,5 | 8,5 | 8,5 | 8,5 | 8,5 | 8,5 | 8,5 | 8,5 |
| Presión transmembrana (kPa) | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Coefficiente de ultrafiltración (ml/h·mmHg): | 4,7 | 6,2 | 7,9 | 9 | 10,3 | 2,9 | 3,8 | 4,9 | 5,6 | 6,4 |
| Coeficientes de cribado para: | | | | | | | | | | |
| Urea (PM, 60) | | | | | | | | | | |
| Vitamina B ₁₂ (PM, 1.355) o Inulina (PM, 5.200) | | | | | | | | | | |
| β-2-Microglobulina (PM, 11.800) | | | | | | | | | | |
| Aclaramiento (ml/min) ⁴³ : | | | | | | | | | | |
| Urea | 164 | 179 | 184 | 189 | 192 | 164 | 179 | 184 | 189 | 192 |
| Creatinina | 127 | 148 | 153 | 165 | 171 | 127 | 148 | 153 | 165 | 171 |
| Fosfato | 108 | 128 | 136 | 147 | 154 | 108 | 128 | 136 | 147 | 154 |
| Vitamina B ₁₂ | 37 | 46 | 56 | 63 | 70 | 36 | 45 | 53 | 58 | 63 |

⁴³ Cifras obtenidas en las siguientes condiciones: Q_b=200 ml/min; Q_d=500 ml/min; U_f=0 ml/min.

ANEXO II b (Especificaciones de biocompatibilidad)

Advertencias:

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

En coherencia con el criterio de valoración individualizada que se viene sosteniendo, en el **Anexo II** se ofrece la información facilitada por las empresas fabricantes o distribuidoras de dializadores en España. Esta Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ha reproducido fielmente la información recibida, sin proceder a su contrastación ni verificación. En consecuencia tal información queda bajo la exclusiva responsabilidad de las empresas que la han facilitado y que la sustentan bien en estudios internos, bien en información bibliográfica o bien en información facilitada por los proveedores de las membranas

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

BAXTER. Especificaciones de biocompatibilidad

| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | Cuprofán Azko | Acetato de Celulosa Toyobo | Acetato de Celulosa Althin | Diacetato de Celulosa Toyobo | Triacetato de Celulosa Toyobo |
|--|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Activación del complemento | | | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 15' | 6000 | 2600 | 248 % ⁴⁴ | 1581 | 1400 |
| Componente C5a (ng/ml) a los 15' | 45,9 | <10,24 ⁴⁵ | SD | 10,24 | 4,5 |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 15' | 1500 | 1.370 | SD | 1370 | 210 |
| Movilización de mediadores | | | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | (200-550) ⁴⁶ | ND ⁴⁷ | ND | ND | 250-300 ³ |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) | (210-350) pg/ml | ND | ND | ND | 210-150 ³ |
| Elastasa granulocitaria | 600 ng/ml ⁴⁸ | 300ng/ml | 170-180-275 ng/ml ⁴⁹ | 300 | 150 |
| β-2-Microglobulina ⁵⁰ | + 10 % | Sin cambios | - 10,9 % | -10/15% | -50/55 % |

FRESENIUS. Especificaciones de biocompatibilidad

| DIALIZADOR | HEMOFLOW F ⁵¹ | HEMOFLOW HPS ⁵² | HEMOFLOW F ⁵³ |
|--|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | Polisulfona LF Fresenius AG | Polisulfona LF-HPS Fresenius AG | Polisulfona HF Fresenius AG |
| Activación del complemento | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 15' | 3500 | 3500 | 2700 |
| Componente C5a (ng/ml) a los 15' | 7 | 7 | |
| Componente C5b-9 (MAC) (μg/ml) a los 15' | 0,77 | 0,77 | 0,40 |
| Movilización de mediadores | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | | | |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) | | | |

⁴⁴ Aumento porcentual a los 15', sobre el valor basal, pre y post dialítico

⁴⁵ Se considera inferior a 10,24 ng/ml, porque éste es el límite de detección de la técnica empleada.

⁴⁶ Valores pre y post dialisis, respectivamente.

⁴⁷ ND, No disponible.

⁴⁸ Valor máximo alcanzado

⁴⁹ Valores a los 0, 30 y 120 minutos.

⁵⁰ Aumento (+) o disminución (-) porcentual sobre el valor basal, predialítico.

⁵¹ Polisulfona de bajo flujo (LF). Esterilización por ETO.

⁵² Polisulfona de bajo flujo (LF) y alta permeabilidad (HP). Esterilización por vapor (S)

⁵³ Esta serie se presenta bajo dos modalidades de esterilización: ETO, F(HF); y vapor, F(HFS)

| | | | |
|---|-----|-----|--------|
| Elastasa granulocitaria (ng/ml a los 240') | 360 | 360 | |
| β -2-Microglobulina | 0 | 0 | -40 %' |

GAMBRO. Especificaciones de biocompatibilidad

| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | CUPROFÁN AKZO | HEMOFÁN AKZO | GAMBRANE GAMBRO | POLIAMIDA GAMBRO |
|--|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Activación del complemento | | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 15' | 0,2 U/30 min. ⁵⁴ | 1000 | | 0,03 |
| Componente C5a (vivo) (ng/ml) a los 15' (vitro) | | 17 | 0,01/90 min. ¹ | 0,02 |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 15' | 110 U/ml a los 15 min | 900 | 200 æg/ml a los 60 min. | 0,54 æg/ml |
| Movilización de mediadores | | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | 3,0 ⁵⁵ | 3,7 ² | 1,7 ² | 0,2 ² |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) | 0,37 ng/ml a los 90 min. | 0,17 ng/ml a los 90 min | 0,9 pg/ml a los 60 min. | 0,13 ng/ml a los 90 min |
| Elastasa granulocitaria | 200 ng/ml a los 30 min. | 250 ng/ml a los 60 min | 160 ng/ml a los 30 min | 120 ng/ml a los 60 min |
| β-2-Microglobulina ⁵⁶ | +3 % | +2 | -10 | -40 |

HOSPAL-COBE. Especificaciones de biocompatibilidad

| Identificación del dializador Identificación de la membrana Identif. del fabricante | CRYSTAL AN 69 "XS" HOSPAL | FILTRAL AN 69 "HF" HOSPAL | NEPHRAL AN 69 "XT" HOSPAL | ACEPAL Ac. Celulosa TEIJIN | DISSCAP Cuprofán AKZO |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Activación del complemento | | | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 5' | 500 | 500 | 500 | 2500 ng/ml (15') | 6000 ng/ml (15') |
| Componente C5a (ng/ml) a los 15' | NS ⁵⁷ | NS | NS | ND ⁵⁸ | 60 |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 15' | 400 | 400 | 400 | 770 | |
| Movilización de mediadores | | | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | NS | NS | NS | ND | 1000 U/ml |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) | NS | NS | NS | ND | 1000 U/ml |
| Elastasa granulocitaria (ng/ml a los 120') | 240 | 240 | 240 | ND | 560 ⁵⁹ |
| β-2-Microglobulina ³ | (-) 40-50 % | (-) 40-50 % | (-) 40-50 % | (+) 15-20% | (+) 15-20 % |

⁵⁴ Concentración relativa al cabo del tiempo expresado en minutos.

⁵⁵ Medida como índice de estimulación

⁵⁶ Modificación porcentual a las 3 horas, sobre el nivel basal, predialítico.

⁵⁷ NS, No significativo.

⁵⁸ ND, No disponible.

⁵⁹ Resultados en ng/ml al final de la sesión de hemodiálisis.

IDEMSA. Especificaciones de biocompatibilidad

| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | CUPROPHAN AKZO | HEMOPHAN AKZO | BIOFLUX AKZO |
|--|-------------------|------------------|-----------------|
| Activación del complemento | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 15' | 1782 | 925 | ND |
| Componente C5a (vivo) (ng/ml) a los 15' (vitro) | 58 478 | 12 80 | 137 |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 15' | 2920 | 248 | ND |
| Movilización de mediadores ⁶⁰ | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | ND | ND | ND |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) | ND | ND | ND |
| Elastasa granulocitaria | ND | ND | ND |
| β-2-Microglobulina | II | II | II |

SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de biocompatibilidad (Membranas de Hemofán + Polisulfona y Polisulfona-Polisulfona)

| DIALIZADOR | S P I R A F L O (SG) | | | | | |
|--|--|------------|-------------|------------|--|------------|
| MODELO | SG-2 | SG-3 | SG-5 | SG-6 | SG-10 | SG-30 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | Polisulfona / Hemophán Fresenius / Akzo | | | | Polisulfona ⁶¹ Fresenius | |
| Activación del complemento | | | | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 20' | 890 | 1121 | 1231 | 1231 | 750 | 920 |
| Componente C5a (ng/ml) a los 20' | 52 | 55 | 45 | 42 | 40 | 40 |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 20' | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Movilización de mediadores | | | | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) ⁶² (pre-post dialisis) | 9,07 7,56 | 9,8 8,2 | 10,2 6,9 | 8,2 7,1 | 6,2 7,2 | 9,2 7,1 |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) ⁶³ | 2,01 2,1 | 2,5 3,2 | 2,4 3,4 | 2,1 2,9 | 1,5 1,4 | 2 1,8 |
| Elastasa granulocitaria | 30 | 35 | 44 | 35 | 25 | 30 |
| β-2-Microglobulina ⁶⁴ | -36,52 | -36 | -35 | -42 | -29 | -36 |

⁶⁰ ND- No disponible en la información facilitada por Akzo. II- Incremento irrelevante sobre la concentración predialítica

⁶¹ Polisulfona HF y LF respectivamente.

⁶² Sin significación estadística.

⁶³ Sin significación estadística.

⁶⁴ Aumento (+) o disminución (-) porcentual sobre el valor basal predialítico

**SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de biocompatibilidad
(Membranas de Polisulfona)**

| DIALIZADOR | SPIRAFLO | | RÁPIDO | | | | | |
|--|--------------------------|----|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| MODELO | HFT 02 | 05 | BLS- 621 | BLS- 624 | BLS- 627 | BLS- 632 | BLS- 642 | BLS- 643 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | Polisulfona FRESENIUS | | Polisulfona FRESENIUS | | | | | |
| Activación del complemento | | | | | | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 20' | | | | | | | 190 | 210 |
| Componente C5a (ng/ml) a los 20' | | | | | | | 19 | 21 |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 20' | | | | | | | | ND |
| Movilización de mediadores | | | | | | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | | | | | | | | 8,1 9,1 |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) | | | | | | | | 3,5 2,5 |
| Elastasa granulocitaria | | | | | | | | 25 |
| β -2-Microglobulina ⁶⁵ | | | | | | | | -59 |

**SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de biocompatibilidad
(Membranas de Cuprofán)**

| DIALIZADOR | SPIRAFLO | | | | | | | | |
|--|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| MODELO | NT- 0908 | NT- 1108 | NT- 1508 | NT- 1808 | NT- 1465 | NT- 1175 | NT- 1375 | NT- 1675 | NT- 1975 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | CUPROFÁN Akzo-Nobel Faser | | | | | | | | |
| Activación del complemento | | | | | | | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 20' | 1500 | 1800 | 2100 | 2400 | 2200 | 1800 | 2100 | 2400 | 2500 |
| Componente C5a (ng/ml) a los 20' | 60 | 60 | 70 | 72 | 70 | 60 | 70 | 72 | 75 |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 20' | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Movilización de mediadores | | | | | | | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Elastasa granulocitaria | 150 | 200 | 220 | 250 | 210 | 200 | 220 | 255 | 260 |
| β -2-Microglobulina ¹ | +28 | +30 | +35 | +40 | +36 | +30 | +35 | +41 | +45 |

⁶⁵ Aumento (+) o disminución (-) porcentual sobre el valor basal predialítico

SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de biocompatibilidad
(Membranas de Hemofán esterilizads por: óxido de etileno, radiaciones y vapor)

| DIALIZADOR | SPIRAFLO NT- - H (Esteriliz. Óxido de etileno) | | | | | SPIRAFLO NT- - H/G (Esteriliz. Radiaciones gamma) | | | | | SPIRAFLO NT- -HS (Est.Vapor) | |
|--|---|------------|------------|------------|------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------------|-------------|
| MODELO | 120 8 H | 140 8 H | 180 8 H | 126 5 H | 166 5 H | 120 8 H/G | 140 8 H/G | 180 8 H/G | 126 5 H/G | 166 5 H/G | 120 8 HS | 140 8 HS |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | HEMOFAN AKZO NOBEL FASER | | | | | | | | | | | |
| Activación del complemento | | | | | | | | | | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 20' | 890 | 112 1 | 129 0 | 910 | 119 0 | ND | 120 0 | ND | ND | ND | ND | ND |
| Componente C5a (ng/ml) a los 20' | 52 | 50 | 45 | 59 | 46 | ND | 50 | ND | ND | ND | ND | ND |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 20' | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Movilización de mediadores | | | | | | | | | | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Factor de Necrosis Tumoral (pre-post dialisis) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Elastasa granulocitaria | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| β-2-Microglobulina | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |

SORIN BIOMÉDICA ESPAÑA. Especificaciones de biocompatibilidad
(Membranas de Celulosa/ Bencil celulosa, esterilizadas por ETO y radiaciones)

| DIALIZADOR | SPIRAFLO NC - - (Óxido de etileno) | | | | | SPIRAFLO NC -G (Radiaciones gamma) | | | | |
|--|---|------|------|------|------|---------------------------------------|------|------|------|------|
| MODELO | 0985 | 1285 | 1485 | 1785 | 2085 | 0985 | 1285 | 1485 | 1785 | 2085 |
| Identificación de la membrana Identif. del fabricante | CELULOSA MODIFICADA AKZO NOBEL FASER | | | | | | | | | |
| Activación del complemento | | | | | | | | | | |
| Componente C3a (ng/ml) a los 30' | 580 | 601 | 680 | 880 | 1200 | 583 | 615 | 680 | 880 | 1229 |
| Componente C5a (ng/ml) a los 20' | 2,5 | 2,6 | 2,8 | 2,8 | 2,9 | 2,5 | 1,8 | 2,8 | 2,9 | 2,9 |
| Componente C5b-9 (MAC) (ng/ml) a los 20' | ND ⁶⁶ | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Movilización de mediadores | | | | | | | | | | |
| Interleukina 1 (pg/ml) (pre-post dialisis) | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS |
| Factor Necrosis Tumoral ⁶⁷ pg/ml | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Elastasa granulocitaria ² æg/ml | 150 | 150 | 160 | 190 | 250 | 150 | 135 | 165 | 183 | 258 |

⁶⁶ ND, No disponible; NS, No significativo

⁶⁷ Determinación al final de la sesión

| | | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| β -2-Microglobulina ^{2,68} ng/ml | -15 | -20 | -20 | -25 | -30 | -15 | -20 | -23 | -23 | -35 |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE DIFFERENT TYPES OF DYALIZER MEMBRANES FOR ESRD.

Until relatively recently the standard hemodialyzer membrane type has been a cellulose derivative, notably the cupramonium regenerated cellulose (ie Cuprophan). It still is but several innovations have been recently introduced in the market, due partially because of basic immunology based promising developments. Among these innovations are other cellulose derivatives and a variety of polymers.

Here, like in other medical practice areas, there are significant scientific uncertainties which result in the lack of consensus among professionals on usage criteria for specific dialyzers which could explain the variability patterns for them both domestically and internationally.

The assessment of the effectiveness of ESRD hemodialysis therapy as in any other therapeutic device should be measured in the outcome parameters of survival (mortality), morbidity and quality of life.

The level of success in each parameter is the result of a combination of a variety of elements, present for the duration of patient treatment. In general these factors are:

- Specific condition of patient, like age and comorbidity
- Specific dialysis procedure and protocol (time of exposure, type of dialyzer, monitoring, technique)
- Intensity and quality of medical procedures.
- Intensity and quality of nursing procedures.
- Social and family situation and support.

Thus a specific type of dialyzer is only one factor or only one variable in a multifactorial process -the dialysis- which affects the outcome. The contribution that

⁶⁸ Aumento (+) o disminución (-) porcentual sobre el valor basal predialítico

the specific type of dialyzer membrane makes to this outcome is difficult to identify and measure.

Practice has shown that it is particularly difficult to design (and more to conduct) a study with proper control of all relevant intervening factors to assess the comparative merits of the dialyzing element. This difficulty could be insurmountable if the timeframe is to be long term (more than 3 years). There is no published evidence of reasonable large controlled clinical trial with random allocation of dialyzer membranes for long term treatment. In consequence there is no solid, well established evidence in support of the use on any type of dialyzer membrane over the others on a outcome basis or ineffectiveness on the overall treatment of ESRD.

However there are some retrospective, observational , or partially experimental studies which albeit not conclusive may legitimately be interpreted as indicating that some benefits can be obtained from the use of high permeability membranes. Namely that they could be more efficient, better tolerated during procedures, and induce less changes on biological parameters like complement activation, β_2 microglobuline, coagulation, lipids. Yet the real clinical significance of these alterations is not well established.

Furthermore since there is substantially less cumulative experience on the use of these membranes, some aspects related to their specific functional characteristics are still sources of concern and raise questions not yet satisfactorily answered. Retrofiltration is one of them.

The specific characteristics of efficiency performance and biocompatibility are often independent from each other; a given membrane has a specific behaviour for each thus arising a wide gamut of combinations of binomia efficiency-biocompatibility in today's dialyzer marketplace: high efficiency, high efficiency-high biocompatibility, low biocompatibility, etcetera. In addition to these there are relevant manufacturing-related parameters like sterility procedures.

In addition to the lack of well established risk, benefit and overall effectiveness evidences other factors appear to account for the variation of utilization patterns: economic considerations. In Spain this is shown by the scarce utilization of “special” (*id est*, expensive) dialyzers by external contracted providers as opposed as national health system owned and operated ones. That reflects the different economic constrains and operational contexts.

Recommendations.

After discussing the clinical well established factual evidence and from all other considerations identified as relevant for this report it is concluded that hemodialysis practiced by means of conventional (regenerate cellulose) membranes is considered appropriate practice

However there are selected patient categories where, on indirect evidence, additional benefits could reasonably be presumed for treatment by synthetic membrane dialyzers. These patients may be grouped in the following categories.

A) Patients who have comorbidity on the dialysis admission time, specifically:

- Severe chronic obstructive lung disease.
- Severe myocardial dilatation
- Progressing malnutrition.
- Repeated infection.
- Polineuropathy
- Amyloidosis

B) Patients developing the same stated comorbidities once having started therapy by conventional membrane dialysis, but after having dealt with all other relevant causal factors unrelated to dialyzer.

C) Patients under hemodialysis excluded from transplant waiting lists for definitive medical reasons, whom are expected to be under long term dialysis.

D) Patients suffering from acute kidney failure.

There are substantial price differences between conventional membrane dialyzers (like Cuprophan) and some of the newer including "special" membranes. That is particularly the case when for polymeric membranes (PAN, polysulphone, polymetacrilate, polyamide). The difference may triplicate or even quadruplicate the individual cost of this dialysis component and can have an important economic impact on the overall dialysis programs, depending on the proportion of cases being elected for this specific membranes. In Spain this would be a 20% increase of the overall program cost (from 4.2 million pesetas to 5.0).

This price difference may have been explained in the past on grounds of the limited volume of dispensation of special membranes, but it has remained or even increased even though the number of patients currently being on special membranes treatment has increased. If the lack of correlation of cost increases and potential clinical benefits are taken on consideration on a hypothetical widespread adoption of special membranes situation, two recommendations appear. The first is a recommendation for selective use of these filters, under a restrictive condition list. The second is a management policy oriented to price control. On grounds of component cost control there are proven policies not yet available in Spain to be considered including dialyzer reutilization.