

Biocompatibilidad

P. Aljama

Hospital Reina Sofía. Córdoba.

A lo largo de la década que acaba de finalizar hemos contemplado un significativo avance en lo relativo a la capacidad depuradora de las membranas empleadas para la fabricación de los dializadores. Ciertamente, el rango de coeficientes de transferencia de masa disponibles en el momento presente es más que suficiente para cubrir las necesidades teóricas de depuración sanguínea. En este sentido disponemos de membranas de diálisis o ultrafiltración con una conductividad hidráulica semejante a la membrana basal glomerular, como es el caso del AN-69S y polisulfona. Por consiguiente, prevemos que pocos avances van a producirse en este aspecto durante los próximos diez años. Sin embargo, una propiedad interesante de las membranas de diálisis, la biocompatibilidad, sí va a constituir un tópico trascendente y sugestivo durante este tiempo. Por muchas razones de orden conceptual y de investigación, pero fundamentalmente porque constituye un problema de orden práctico importante, ya que la biocompatibilidad está asociada a complicaciones clínicas inherentes al propio procedimiento de la diálisis. Por otro lado, existe cierta evidencia relacionando la biocompatibilidad con alteraciones patológicas invalidantes inducidas a largo plazo, como es el caso de la amiloidosis de la diálisis.

Ciertamente hemos pasado de una etapa en la que la biocompatibilidad parecía interesar más como fenómeno o serie de fenómenos con una patología o consecuencias clínicas específicas. En efecto, algunos estudios recientes muestran la alta incidencia de sintomatología intradiálisis, concretamente la hipotensión sintomática continua, cifrándose alrededor del 20-25 %, a pesar de los avances antes mencionados en términos de eficacia depuradora. En este sentido, algunos investigadores¹ han sugerido que dicha sintomatología depende, entre otros muchos factores, del grado de biocompatibilidad de la membrana utilizada. Además, ciertas observaciones² permiten postular que las membranas consideradas clásicamente

como biocompatibles, aunque no previenen totalmente, retrasan significativamente la aparición de problemas clínicos en relación con la amiloidosis asociada a la hemodiálisis. Por tanto, en la próxima década es prácticamente seguro que se reavivará el interés por esta inquietante propiedad de las membranas depuradoras de nuestros dializadores.

Definir el término biocompatibilidad apropiadamente es difícil. No vamos a repetir aquí el ingenioso análisis etimológico que hiciera Stanley Shaldon de esta palabra³. Sin duda, lo más sencillo y preciso sería hacer una definición «negativa», como ocurre con todo término de sinonimia poco establecida. Esto último es lo que, tras muchos años de experiencia en el tema, inspiró a Horst Klinkmann refiriéndose al caso específico de los materiales contenidos en el dializador⁵ (tabla I). En cualquier caso necesitamos una definición más útil, más práctica y que directamente incluya las relaciones de la biocompatibilidad con sintomatología. De esta manera podríamos decir que el conjunto de alteraciones biológicas determinadas por el contacto de la sangre con un material extraño depende de su grado de biocompatibilidad. Pero en términos de orden puramente clínico, la biocompatibilidad podría quedar delimitada dentro de toda la amplia serie de interacciones específicas y no específicas que tienen lugar entre el enfermo y el procedimiento completo de la diálisis.

Entendida así la biocompatibilidad, tiene necesariamente que incluir otros factores, aparte del efecto del contacto de la sangre con la membrana, ya que la mencionada interacción incluye mucho más. En este sentido, la influencia del líquido de diálisis, no sólo sobre el enfermo, sino sobre la propia membrana, tiene que ser considerada. Además, la influencia del propio procedimiento *per se* determina toda una serie de interacciones particulares que a todas luces matizan el papel de la membrana como desencadenante de los fenómenos dependientes de la biocompatibilidad. Así pues, aunque el interés se ha centrado, hasta hace poco tiempo, casi exclusivamente en los efectos particulares de los constituyentes del dializador, quizá nuestro concepto y atención deban ampliarse a otros elementos inherentes al propio procedimiento. Y en estos aspectos concretos es en lo que nuestro concepto va, sin duda, a evolucionar en los próximos diez años.

Correspondencia: Dr. Pedro Aljama.
Servicio de Nefrología.
Hospital Reina Sofía.
14004 Córdoba.

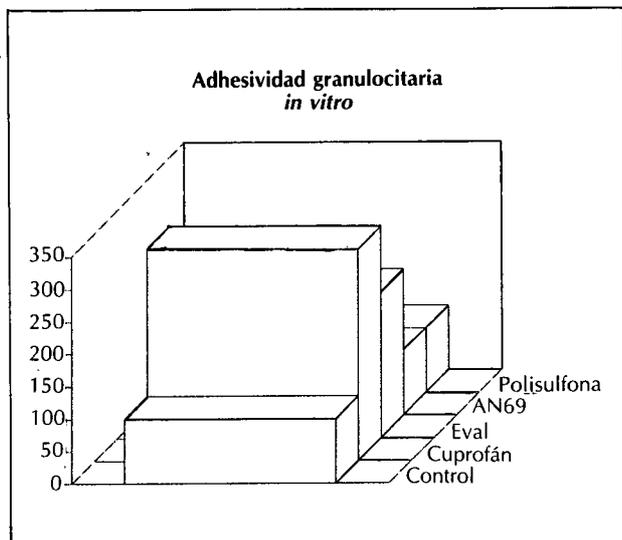


Fig. 1.—Cambios de la adhesividad granulocitaria in vitro excluyendo la influencia del sistema del complemento, obtenida con cuatro membranas de diferente grado de biocompatibilidad⁷.

Efecto de la biocompatibilidad sobre las células sanguíneas

Hace más de veinte años, Kaplow y Goffinet describieron un fenómeno curioso desde el punto de vista biológico: la leucopenia inducida por la hemodiálisis. Posteriormente algunos autores relacionaron la intensidad de dicha leucopenia con el tipo de membrana del dializador. Más tarde, Craddock⁵ atribuía a la activación del complemento el papel patogénico determinante de la leucopenia. Sin embargo, algunos trabajos experimentales⁶ y observaciones derivadas de estudios realizados con leucocitos aislados sugirieron la activación celular directa de los granulocitos en ausencia incluso del sistema del complemento^{7, 8}. Para ilustrar esta eventualidad basta referirse a los cambios descritos en la adhesividad granulocitaria en células sanguíneas aisladas (fig. 1), lo cual parece conferir al hecho físico del contacto directo de los materiales de las membranas de diálisis con las células sanguíneas como uno de los factores determinantes de la biocompatibilidad⁹.

Otra evidencia inequívoca de la participación celular específica en estos fenómenos consiste en la activación plaquetaria. En efecto, cuando se dosifican algunos productos plaquetarios, como el tromboxano A₂ o la betatromboglobulina, se puede establecer una estrecha relación entre éstos y el grado de biocompatibilidad de la membrana de diálisis utilizada¹⁰. De esta forma la actividad plaquetaria, aparte de su puesta en marcha de forma inespecífica iniciando la coagulación, viene modulada por la biocompatibilidad.

Tabla I. Definición «negativa» de biocompatibilidad de un material o procedimiento según H. Klinkmann⁴

Biocompatibilidad

- No trombogénico.
- No «tóxico».
- No alérgico.
- No reacción inflamatoria.
- No destrucción de elementos formes.
- No cambios en proteínas plasmáticas.
- No cambios enzimáticos.
- No reacción inmunológica.
- No carcinógeno.
- No deterioro tisular.

Además, los monocitos pueden también ser activados tras el contacto con las membranas sin el concurso de algún mediador plasmático. Así, algunos trabajos recientes¹¹ parecen insinuar que la expresión de receptores para interleukinas o la producción neta de estas sustancias podrían estar relacionadas con el grado de biocompatibilidad. De esta manera se ha documentado que ciertos componentes del líquido de diálisis, como el acetato, constituyentes bacterianos o pirógenos, independientemente de la membrana, estimulan la síntesis de interleukinas^{3, 11}.

Efecto de la biocompatibilidad sobre los sistemas plasmáticos

En este aspecto el fenómeno más conocido es la activación del sistema de la coagulación como indicador más gráfico de bioincompatibilidad.

Desde los estudios de Craddock parece establecido que durante la diálisis con membranas de cuprofán se induce activación de la vía alterna del sistema del complemento. Además, la incubación de plasma fresco con fragmentos de esta membrana determina la generación de productos de degradación de factores del complemento dependientes de la vía alterna¹². Así, numerosos trabajos han constatado el incremento en sangre de anafilatoxinas C3a y C5a durante la hemodiálisis^{13, 14}, siendo las concentraciones de estas sustancias dependientes del grado de biocompatibilidad de las membranas. Sin embargo, otras observaciones no han podido constatar una buena correlación entre capacidad de generación de C5a e intensidad de la leucopenia de la diálisis, especialmente con cierto tipo de membranas sintéticas¹⁴. Ello podría, de alguna manera, documentar la relevancia de la activación celular directa en la génesis de la leucopenia.

Por otra parte, otros sistemas plasmáticos pueden ser activados, como es el caso del sistema kininas-kalikreínas¹⁵.

Asociación de la activación celular y sistemas plasmáticos con sintomatología clínica durante la diálisis

La primera observación relativa a las repercusiones clínicas de la biocompatibilidad proviene del grupo de Jacob¹². En efecto, de sus elegantes trabajos pudieron construir la hipótesis de que el fenómeno desencadenante era la activación del complemento, lo cual condiciona una agregación granulocitaria en la microcirculación pulmonar, determinando hipertensión pulmonar e hipoxemia¹⁶. Estos trabajos fueron llevados a cabo exclusivamente con membranas de cuprofán y diálisis con dializado conteniendo acetato como alcalinizante. Sin embargo, cuando comparativamente se consideran diferentes membranas y distintos alcalinizantes, los efectos observados tanto sobre la presión arterial pulmonar como sobre el intercambio de gases son radicalmente diferentes¹⁷. En este sentido ha podido disociarse inequívocamente el efecto particular de la membrana del líquido de diálisis, incluso del procedimiento de depuración en la génesis de los trastornos respiratorios relacionados con la biocompatibilidad.

De esta manera parece claro que la hipoventilación pulmonar interviene de forma determinante en la génesis de hipoxemia cuando se utiliza acetato en el líquido de diálisis¹⁸, pero incluso obviando esta circunstancia puede objetivarse un grado de hipoxemia lo suficientemente significativo como para ser causa de sintomatología clínica en pacientes con disfunción cardiopulmonar previamente establecida¹⁹.

No cabe duda que el problema clínico más importante por su frecuencia es la hipotensión sintomática, la cual también ha sido relacionada, en varios aspectos, con la biocompatibilidad. En efecto, Ivanovich y cols.²⁰ encontraron que las membranas capaces de generar mayores cantidades de anafilatoxinas, a partir de la activación del complemento, inducían claramente más frecuencia de hipotensión y problemas de intolerancia cardiovascular a la hemodiálisis.

Asociación de la activación celular y sistemas plasmáticos con patología específica a largo plazo

Uno de los problemas más apasionantes de la hemodiálisis en el momento presente es la amiloidosis inducida por la diálisis. Aunque su forma de presentación más usual consiste en el desarrollo de síndrome del túnel carpal y manifestaciones articulares, algunos trabajos recientes documentan el carácter generalizado y sistémico del proceso²¹. Siguiendo la teoría clásica de la amiloidogénesis, para que dicho material se forme es necesaria la presencia de un precursor plasmático y una activación inmunológica específica. En este caso el precursor plasmático es la beta-2-microglobulina, la cual se encuentra en altas concentraciones en los enfermos con insuficiencia

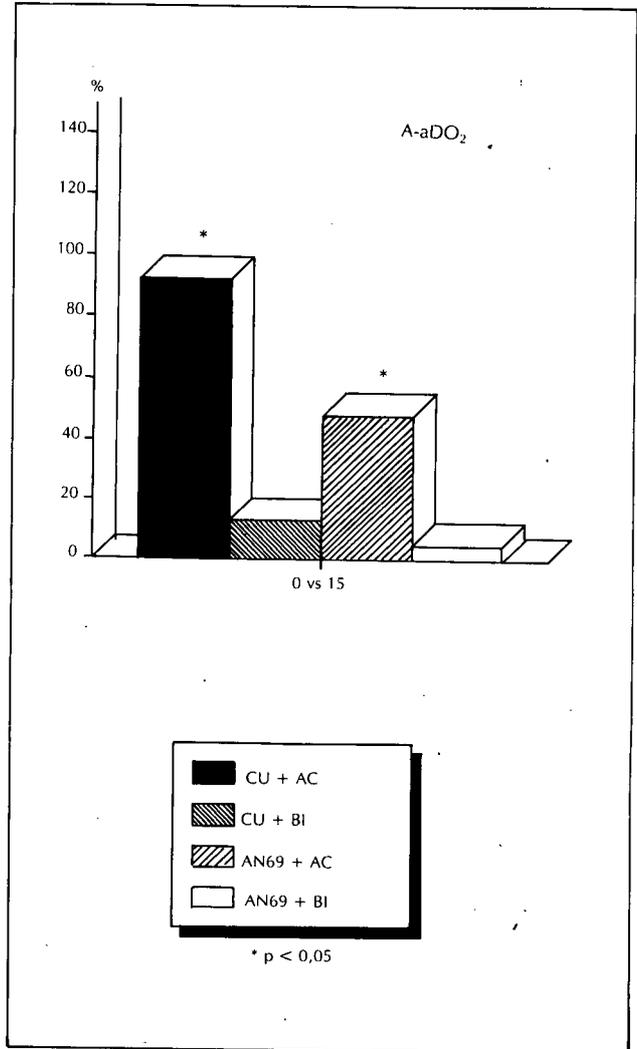


Fig. 2.—Incremento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno (A-aDO₂) como parámetro de biocompatibilidad, obtenida con diversas combinaciones de membranas y alcalinizantes en el líquido de diálisis. (CU + AC: cuprofán y acetato; CU + BI: cuprofán y bicarbonato; AN69 + AC: poliacrilonitrilo y acetato; AN69 + BI: poliacrilonitrilo y bicarbonato)²⁴.

renal, ya que su catabolismo es fundamentalmente tubular. Los niveles de esta proteína varían significativamente durante la hemodiálisis en virtud del tipo de membrana del dializador. Se ha sugerido que existen membranas, como el cuprofán, que estimulan la síntesis de beta-2-microglobulina. Por otra parte, las membranas sintéticas o semisintéticas, consideradas más biocompatibles, no modifican, o incluso disminuyen, sus niveles circulantes durante la diálisis. Sin embargo, cuando se consideran conjuntamente las propiedades de depuración de la membrana mediante su coeficiente de transferencia de masa, así como su capacidad de absorción, parece que las variaciones de las concentraciones plasmáticas de

beta-2-microglobulina no están directamente implicadas con el grado de biocompatibilidad²². En favor de ello está el hecho de que una misma membrana produce efectos distintos en los niveles de beta-2-microglobulina en virtud de la modalidad de transporte de solutos que se utiliza para la depuración. El otro factor determinante de la amiloidosis, la activación inmunológica, parece claro que ocurre durante el procedimiento de la diálisis. De ahí la observación de la síntesis de interleukinas descrita durante la misma. Ello sí puede estar directamente implicado con la naturaleza de la membrana²³ y, por tanto, depender de su grado de biocompatibilidad. Si esto es así, la hemodiálisis constituye un auténtico estímulo inflamatorio, como lo documenta el hecho de la elevación en sangre de estos productos con carácter de reactantes de fase aguda.

Necesidad de ampliar el concepto de biocompatibilidad

Es claro que durante los próximos años vamos a referirnos siempre a la biocompatibilidad, considerando otros factores implicados en el procedimiento de la diálisis, como es el propio líquido de diálisis y la modalidad de transporte de masa utilizado. Obviamente la membrana no está sólo en contacto con la sangre, sino también interacciona con el líquido de diálisis, el cual puede modificar sus características fisicoquímicas y propiedades biológicas. Además, los componentes del líquido de diálisis ejercen efectos particulares que podrían matizar los efectos de la propia membrana o bien expresarlos de diferente manera. Este es el caso de las alteraciones de la función respiratoria observadas durante la diálisis. En este sentido, los elegantes experimentos de Domingo del Castillo²⁴ (fig. 2) han podido demostrar que utilizando como parámetro de biocompatibilidad la diferencia alveoloarterial de oxígeno, el grado de biocompatibilidad de la membrana depende del alcalinizante del líquido de diálisis. Así el cuprofán se hace mucho más compatible con líquido conteniendo bicarbonato, al deteriorar mucho menos el intercambio de gases.

La presencia de ciertos esterilizantes o pirógenos en el líquido de diálisis modifica el potencial de la membrana para la activación del complemento y generación de anafilatoxinas e interleukinas²³.

También el propio procedimiento puede modular la expresión de ciertos fenómenos de biocompatibilidad. A este respecto es bien conocido que el transporte convectivo, independientemente del alcalinizante utilizado, modifica significativamente los mecanismos de adaptación hemodinámica. Incluso la función ventricular y capacidad contráctil del miocardio constituyen una función del alcalinizante y de la modalidad de transporte de depuración²⁵. Por to-

do ello es preciso expandir el concepto de biocompatibilidad más allá de lo que constituye la propia membrana y considerar al procedimiento como todo un conjunto de factores que inciden sumatoriamente modulando la intensidad de las manifestaciones clínicas y también biológicas de la biocompatibilidad. Es evidente que estas manifestaciones biológicas, consecuencia de la interacción enfermo-diálisis, constituyen auténticos mecanismos patogénicos establecidos de enfermedad que pueden ser objeto de especial estudio y consideración durante la recién nacida década.

Bibliografía

1. Aljama P, Conceição S, Ward MK, Feest T, Martin AM, Graig H, Bird PAE, Sussman M y Kerr DNS: Comparison of three short dialysis schedules. *Dial Transplant* 7:334-337, 1978.
2. Laurent G, Colemard E y Charre B: Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 33:S32-S34, 1988.
3. Shaldon S, Dinarello C, Elie M y Koch KM: Interleukin-1 and biocompatibility in haemodialysis. *Contrib Nephrol* 62:128-131, 1988.
4. Klinkmann H, Wolf H y Schmitt E: Definición de biocompatibilidad. *Contrib Nephrol* 37:70-77, 1984.
5. Craddock PR, Fehr J, Brighman KL, Kronenberg RS y Jacob HS: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *New Engl J Med* 296:769-774, 1977.
6. Tetta C, Segoloni G, Camussi G, Piva S y Vercellone A: Biocompatibility of hemodialysis membranes: The role of endocellular mediators in HD-associated neutropenia. *Nefrología* 7:S30-S34, 1987.
7. Aljama P, Martín-Malo A, Garín JM, Torres A, Castillo D, Fuentes D y Gómez JM: Granulocyte adherence changes: An index of biocompatibility. *Kidney Int* 33:921-927, 1988.
8. Sánchez-Crespo M, Fernández-Gallardo S, Nieto ML y Hernando L: Los polimorfonucleares humanos generan leucotrieno B4 y PAF-aceter en presencia de membranas de hemodiálisis. *Nefrología* 7:S59-S64, 1987.
9. Hörl WH: Activation of granulocytes during hemodialysis: Effects of different dialyzer membranes. *Nefrología* 7:S65-S71, 1987.
10. Martín-Malo A, Velasco F, Castillo D, Andrés P, Pérez R, Torres A y Aljama P: Efectos de la biocompatibilidad de la membrana sobre la función plaquetaria. *Nefrología* 7:S72-S78, 1987.
11. Bingel M, Lonnemann G, Shaldon S, Koch KM y Dinarello C: Human interleukin-1 production during hemodialysis. *Nephron* 43:161-163, 1986.
12. Craddock PR, Hammerschmidt D, White JG, Dalmaso AP y Jacob HS: Complement induced granulocyte aggregation in vitro. A possible mechanism of complement mediated leucostasis and leucopenia. *J Clin Invest* 60:260-264, 1977.
13. Chenoweth DE, Cheung AK y Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Effect of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 24:764-769, 1983.
14. Aljama P, Martín-Malo A, Castillo D, Velasco F, Torres A, Pérez R y Castro M: Anaphylatoxin C5a generation and dialysis induced leucopenia with different membranes. *Blood Purif* 4:88-92, 1986.
15. Schulman G, Cooperberg C, Mason R, Holmes T, Arias R, Hakim RM y Arbeit LA: The biocompatibility of polyacrylonitrile as dependent on its ability to bind vasoactive substances. *Kidney Int* 31:245, 1987 (abstract).

16. Castillo D, Guerrero R, Jaraba M, Salvatierra A, Escassi A, Martín-Malo A, Pujol J y Aljama P: Estudio de la hipertensión pulmonar aguda durante la hemodiálisis: Un fenómeno dependiente de la biocompatibilidad. *Nefrología* 7:S84-S91, 1977.
17. Castillo D, Guerrero R, Martín-Malo A, Escassi A, Jaraba M y Aljama P: Hemodinámica pulmonar e intercambio alveolocapilar durante la hemodiálisis. Estudio en un modelo experimental. *Nefrología* 9:293-303, 1989.
18. Dolan MJ, Whipp BJ, Davidson WD, Weitzman RE y Wasserman K: Hypopnea associated with acetate hemodialysis: A carbon dioxide flow-dependent ventilation. *New Engl J Med* 305:72-75, 1981.
19. Peces R y Alvarez J: Hipoxemia durante la hemodiálisis en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. *Nefrología* 7:S79-S83, 1987.
20. Ivanovich P, Chenoweth DE, Schmidt RS, Klinkmann H, Boxer LA, Jacob HS y Hammerschmidt DE: Cellulose acetate hemodialysis membranes are better tolerated than cuprophan. *Contrib Nephrol* 27:78-82, 1984.
21. Campistol JM, López-Pedret J, Muñoz J, Solé M y Revert L: Amiloidosis del paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 7:S126-S135, 1987.
22. Martín-Malo A, Mallol J, Castillo D, Barrio V, Burdiel LG, Pérez R y Aljama P: Factors affecting beta-2-microglobulin plasma concentration during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 12:509-514, 1989.
23. Shaldon S, Deschodt C, Branger B, Granolleras C, Baldamus CA, Koch KM, Lysaght MJ y Dinarello C: Haemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis restated. *Proc EDTA-RA* 22:229-243, 1985.
24. Castillo D, Guerrero R, Alvarez A, Escassi A, Martín-Malo A, Barrio V, Espinosa M y Aljama P: Bioestabilidad inducida por el líquido de diálisis: Relación con la hipoxemia de la hemodiálisis y acción sobre el intercambio alveolocapilar. *Nefrología* 9:S61, 1989 (abstract).
25. Jaraba M, Requena MJ, Castillo D, Martín-Malo A, Fonseca D, González F y Aljama P: Función ventricular durante la hemodiálisis. Reevaluación experimental de la influencia del líquido de diálisis. *Nefrología* 8:S72, 1988 (abstract).