

La membrana de diálisis

P. Aljama

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Actualmente, una de las variables más controvertidas en el tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis es, sin duda, el tipo de dializador; concretamente, la naturaleza química y composición de la membrana. En efecto, durante la pasada década, la industria ha desarrollado un gran número de materiales de muy diversa estructura y naturaleza, lo cual pone ante nosotros una amplia gama de posibilidades de elección. Los actuales procesos de síntesis y polimerización permiten fabricar membranas con unos espectros de transferencia de masa extraordinariamente variables, incluso con propiedades biológicas particulares, como es el caso de la biocompatibilidad. Estando así las cosas, aparece la influencia, con fines comerciales, de la propia industria. Esto hace que circunstancialmente se enfatizen las hipotéticas ventajas de una determinada membrana sobre la base de recientes aportaciones de investigadores interesados en el tema. En estas circunstancias podríamos decir que nos encontramos ante una situación similar a la prescripción de fármacos, en la que un número significativo de factores, algunos de ellos estrictamente personales y sin base científica firme, intervienen en la toma de decisiones.

Las membranas de diálisis se fabrican con dos tipos de materiales. Uno de ellos proviene de la celulosa, cuyo prototipo es el cuprofán; existen variedades como el acetato de celulosa, hemofán, así como la celulosa regenerada y la celulosa saponificada. Genéricamente se les conoce como membranas celulósicas, clásicas, de baja permeabilidad o convencionales. El otro tipo de materiales empleados lo constituyen los polímeros sintéticos, como son: poliacrilonitrilo, polisulfona, polimetilmetacrilato, poliamida, policarbonato y otros. En conjunto, a estas últimas se les denomina membranas sintéticas, de alto flujo o de alta permeabilidad. Las membranas sintéticas son, en términos generales, más permeables; de ahí que se usen para diálisis de alto flujo y hemofiltración. Además, estas membranas poseen un alto grado de hidrofobia respecto a las celulósicas, lo que les confiere una muy superior capacidad de absorción de sustancias peptídicas¹.

El tratamiento sustitutivo con diálisis se fundamenta en aplicar una depuración eficiente de metabolitos y agua al

objeto de contrarrestar las consecuencias del síndrome urémico. Ello, además, esencialmente comporta el inducir un mínimo grado de morbilidad inherente al propio procedimiento o esquema de diálisis elegido. Ambas premisas son obviamente poco concretas y requieren, en ambos casos, una definición precisa, sobre la base de unos criterios bien establecidos. Ciertamente, la denominada «diálisis convencional», es decir, la que se practica con dializadores de membrana de cuprofán, ha demostrado a lo largo de los años bastante eficiencia. Sin embargo, la dilatada experiencia acumulada y los avances producidos en la última década sugieren que es necesario optimizar el tratamiento de diálisis, muy por encima de lo conseguido con dicha membrana. Por tanto, parece sensato considerar otras con más capacidad de depuración de determinados metabolitos urémicos y mejor biocompatibilidad^{2,3}.

Sin embargo, resolver la cuestión de si es realmente importante la elección del tipo de membrana no es fácil, ni mucho menos. 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 (tabla I).

Tabla I. Transferencia de la membrana

1. Transferencia de masa:
 - Difusibilidad.
 - Permeabilidad hidráulica.
 - Coeficiente de «cribado».
2. Biocompatibilidad
3. Precio («coste real»).

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

Coefficientes de transferencia de masa

En hemodiálisis se tiene que considerar siempre la permeabilidad difusiva de los solutos (difusibilidad), esto es, el aclaramiento y dialiancia 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 líquido de diálisis de las distintas moléculas a 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.

Si estamos considerando técnicas que incluyan como modalidad de transporte de solutos la convección (hemofiltración, hemodiafiltración, etc.), el parámetro a tener en mente para estimar la depuración de solutos es, fundamentalmente, el llamado coeficiente de cribado. Además, la permeabilidad hidráulica es especialmente relevante en estas 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 la fuerza física que modula la transferencia es el gradiente de presión (hidráulica, osmótica y oncótica) a través de la membrana⁴.

Un parámetro interesante a considerar siempre 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 *cut-off* de peso molecular, es decir, el límite entre el tamaño molecular que puede ser atravesado por una membrana y el que no puede hacerlo, tenga escaso interés en clínica, ya que expresa sólo una simplificación del rendimiento depurativo teórico de la membrana en condiciones experimentales *in vitro*^{5,6}.

Numerosos estudios⁶⁻⁸ 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 progresos significativos, en este aspecto, vayan a producirse en el futuro. 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 estas circunstancias, la única forma de incrementar la depuración sería añadir otro proceso físico al transporte de masa, como por ejemplo la absorción. 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.

Una de las razones obvias por la que tiene que ser importante la membrana es porque, en cierto modo, matiza la cuantificación y dosificación de la diálisis, independientemente de sus supuestas ventajas o inconvenientes en términos de transferencia propiamente dicha. Atendiendo exclusivamente a criterios convencionales de dosificación, es nuestra opinión contrastar siempre cifras de «aclaramiento semanal» (litros/semana), suministrado o prescrito, más que datos de «aclaramiento instantáneo» (mililitros/minuto), potencialmente proporcionado por un dializador o técnica (tabla II). De esta forma tenemos en cuenta otras variables determinantes, fundamentalmente el tiempo de aplicación y los flujos de sangre y líquido de diálisis. Esta es la única manera de establecer comparativamente, de forma objetiva, el rendimiento de varias membranas o técnicas. Incluso se puede hacer referencia comparativa a la depuración del riñón natural^{9,10}.

Si utilizamos otros métodos de prescripción, como por ejemplo el modelo cinético de la urea, entonces la influencia de la membrana también puede ser relevante. Así, existe cierta evidencia de que para una determinada «dosis normalizada» de diálisis (Kt/V) la tasa de catabolismo proteico (PCR) observado varía en función del tipo de membrana empleado¹¹. En efecto, la relación entre Kt/V versus PCR es radicalmente distinta cuando se consideran varias membranas diferentes. Probablemente intervengan, en este aspecto, más factores que la simple capacidad de depuración. Uno de los referidos factores podría ser la propia composición química o naturaleza de la membrana.

En cualquier caso, y sin que conozcamos con detalle la identidad de los solutos inductores de las complicaciones y síntomas residuales de los enfermos en diálisis, parece sensato utilizar membranas de diálisis que proporcionen una depuración significativa tanto de solutos de pequeño como de medio e incluso algunos de alto peso molecular. En realidad, esto es lo que básicamente proporciona el riñón natural en forma de filtrado glomerular. Ello puede parcialmente conseguirse de forma satisfactoria con membranas de alta permeabilidad, aquellas también llamadas de «alto flujo», utilizando técnicas que combinan el transporte de solutos por difusión y también por convección^{5,7}.

Biocompatibilidad

No cabe duda que el riñón artificial no puede ya considerarse simplemente como un separador de sustancias

Tabla II. Cuantificación de la diálisis

-
- Membrana:
- Espectro de permeabilidad.
 - Superficie (área efectiva).
 - Modalidad de transporte.
-

Aclaramiento = litros/semana.

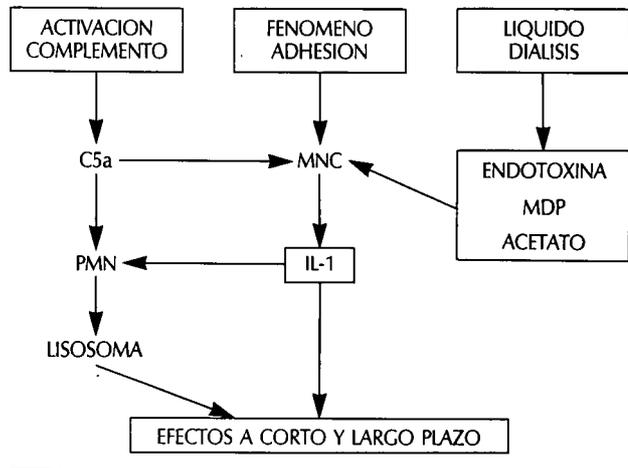
o moléculas; dicho de otra forma, no puede concebirse con un sencillo filtro físico de solutos. Actualmente, el dializador constituye un auténtico «reactor biológico»⁵, en donde toda una serie de procesos bioquímicos complejos e incluso inmunológicos tienen lugar en cada sesión de diálisis. Aunque definir el término biocompatibilidad es difícil, podríamos decir que ello constituye toda la serie de interacciones específicas y no específicas que ocurren entre el enfermo y el procedimiento de la diálisis. Especialmente en lo que concierne a las directamente implicadas con la membrana del dializador¹².

Concentrándose en sólo dos eventos biológicos de los muchos que se pueden observar durante la diálisis: activación del sistema del complemento y generación de interleuquinas, podemos explicar la mayor parte de los fenómenos adversos actualmente aceptados como dependientes del grado de biocompatibilidad de la membrana. De esta forma, la leucopenia, hipoxemia, hipotensión, hipertensión pulmonar, «síndrome del primer uso» y otros han sido relacionados con la producción de anafilatoxinas a través de la activación del complemento. Por otro lado, algunas complicaciones a largo plazo: malnutrición proteica, amiloidosis, pérdida de masa ósea, inmunodeficiencias y otros, están probablemente relacionados con la generación de interleuquinas¹³.

Una nueva dimensión del concepto de biocompatibilidad parece nacer, en el sentido de la necesidad de incluir la activación de la inmunidad celular, en concreto la activación de los monocitos, con liberación de ciertos mediadores de la respuesta inmune (citoquinas). 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 mononucleares¹⁴. Este efecto inflamatorio podría ser el determinante de la patogenia de la amiloidosis asociada a la diálisis. Ciertamente, la producción de interleuquinas condiciona la generación de beta-2-microglobulina, precursor plasmático y constituyente fibrilar de dicha amiloidosis.

Por tanto, ni que decir tiene que uno de los objetivos a considerar en la elección de la membrana de diálisis tiene que obviar, en lo posible, ambos fenómenos y así prevenir las consecuencias clínicas derivadas de ellos. Y decimos en lo posible porque de nuestros estudios, así como de muchos otros, puede concluirse que prácticamente todas las membranas disponibles, en mayor o menor grado, activan el complemento y son capaces de generar cantidades variables de interleuquinas. En general, las membranas derivadas de la celulosa, el cuprofan, se relacionan fundamentalmente con una activación muy relevante del complemento y las membranas sintéticas de alta permeabilidad con la producción de interleuquinas. Sin embargo, ambos fenómenos están siempre presentes, ya que las características del líquido de diálisis interviene de forma significativa en ellos, especialmente en lo referente a la generación de interleuquinas. En efecto, la contaminación bacteriana y el acetato inducen activación

Tabla III. Vías de biocompatibilidad



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 (tabla III). 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.

De ahí que en la evaluación de las consecuencias y repercusiones de la biocompatibilidad sea necesario responder ordenadamente a la serie de cuestiones planteadas en la tabla IV. Una vez resueltas estas cuestiones podrá ser analizada la auténtica influencia de la membrana.

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 este sen-

Tabla IV. Evaluación de la biocompatibilidad

1. ¿Qué vía o vías están activadas?
2. ¿Cuál es la importancia relativa?
3. ¿Cuál puede ser prevenida?
4. ¿Dependerá del procedimiento?
5. ¿Dependerá de la membrana?

tido, es crucial tener en cuenta la permeabilidad y la capacidad de absorción. En efecto, el marcador bioquímico de biocompatibilidad (C5a o interleuquinas) puede atravesar la membrana o quedar adherido a ella, con lo que sus niveles circulantes no reflejan realmente la genuina tasa de generación del mismo¹⁵. Un buen ejemplo de ello es la cinética de la beta-2-microglobulina durante la diálisis, en la que, además, un proceso de distribución diferencial en los diferentes compartimientos orgánicos puede modificar los niveles circulantes¹⁶.

Precio

El precio de un dializador depende de varios factores. Por un lado, llamamos «precio directo» al coste de la membrana en sí y el coste del proceso de fabricación y diseño para ubicarla en el dializador. Por otro lado, debemos considerar el «precio indirecto», el cual se refiere al coste de: líquido de lavado si necesita un protocolo especial, tiempo de tratamiento requerido, necesidad de un monitor específico, posibilidad de reutilización, necesidad de medicamentos especiales, etc. La suma de ambos constituye el «precio real» relativo al dializador y, por tanto, a su estructura principal, que es la membrana.

En términos generales, las membranas derivadas de la celulosa tienen un precio bajo; sin embargo, proporcionan un aclaramiento bastante reducido de solutos de medio peso molecular y un escaso grado de biocompatibilidad. En contraste, las membranas sintéticas ofrecen unos aclaramientos de solutos de medio y alto peso molecular significativamente mayores y su biocompatibilidad suele ser muy superior; pero el precio es también llamativamente más elevado (tabla V). Por tanto, surge una importante cuestión ante la necesidad de balancear ponderadamente la relación coste/beneficio¹⁷.

No cabe duda que el precio real es el determinante más importante del uso a gran escala de una membrana. Prueba de ello es el hecho de que el cuprofán todavía es la membrana más utilizada, a pesar de sus reconocidos inconvenientes. En efecto, el impacto del coste de la diálisis queda bien reflejado en el Registro de la EDTA-ERA, en donde puede documentarse que el número de pacientes en diálisis por millón de habitantes se correlaciona significativamente con el producto nacional bruto¹⁸. Por consiguiente, tenemos que reconocer que las razones económicas han prevalecido sobre los conceptos teó-

Tabla VI. Membrana de diálisis. Relación coste/beneficio

Beneficios:

- Espectro de permeabilidad.
- Biocompatibilidad.
- Tratamiento problema específico.

ricos en nuestra toma de decisiones a la hora de prescribir el tipo de membrana.

Ocasionalmente, pero cada día con más frecuencia, la elección de una membrana específica es mandatoria y obligada. Es la circunstancia de la denominada individualización estricta a requerimientos particulares de ciertos enfermos. En estas condiciones, obviamente, la cuestión coste queda relegada a un segundo plano. Para documentar esta individualización basta recordar los problemas de insuficiencia respiratoria aguda¹⁹ o la aparición de reacciones anafilactoides²⁰, asociados a determinados tipos de membranas. En ambas situaciones parece evidente que la susceptibilidad de ciertos enfermos es determinante.

Es nuestra opinión que, ciertamente, la elección de la membrana de diálisis sí es importante. Considerando que, como decíamos antes, el término «diálisis óptima» está por establecer, y si creemos que la individualización del tratamiento aporta muchos beneficios a los enfermos (tabla VI), debemos indicar el tipo de dializador de acuerdo a las consideraciones aquí expuestas. Idealmente la definición de «diálisis óptima» requiere dos premisas fundamentales. Por un lado, la identificación inequívoca de los solutos responsables del síndrome urémico^{21,22}, y por otro, el establecimiento de parámetros concretos de evaluación de la biocompatibilidad con sus consecuencias, tanto a corto como a medio plazo^{23,24}. Para argumentar y contrastar esto está claro que, son imprescindibles estudios prospectivos a largo plazo, en los que se documente la morbilidad y mortalidad relativa específicamente a la membrana. Con objetividad, es la única manera de establecer el papel de la membrana. Sin embargo, las dificultades de llevar a cabo estudios de este tipo son obvias; nosotros tenemos experiencia propia de ello. Mientras tanto, sobre la base de los argumentos presentados, en el momento presente tan sólo es posible afirmar que la elección de la membrana es simplemente importante.

Tabla V. Membranas

	Celulósicas	Sintéticas
Permeabilidad	-	+++
Biocompatibilidad	---	+++
Depur. beta-2-m	-	+
Precio	+++	---

Bibliografía

1. Lysaght MJ: Hemodialysis membranes in transition. *Contrib Nephrol*, 61:1-17, 1988.
2. Chanard J, Toupance O, Lavaud S y Melin J: Long-term dialysis with highly permeable membrane: 15 years experience. *J Nephrol*, 3:213-219, 1989.
3. Drukker W: Which membrane? *Dial Transplant*, 14:12-19, 1985.
4. Henderson LW, Cheung AK y Chenoweth DE: Choosing a membrane. *Am J Kidney Dis*, 3:5-20, 1983.

5. Colton CK: Analysis of membrane processes for blood purification. *Blood Purif*, 5:202-251, 1987.
6. Sprenger KGB, Stephan H, Kratz W, Huber K y Franz HE: Optimizing hemodialfiltration with modern membranes. *Contrib Nephrol*, 46:43-60, 1985.
7. Streicher E y Schneider H: The development of a polysulphone membrane. A new perspective in dialysis? *Contrib Nephrol*, 46:1-13, 1985.
8. Brunner H, Mann H, Stiller S y Siberth HG: Permeability of middle and higher molecular weight substances. Comparison between polysulphone and cuprophane dialyzers. *Contrib Nephrol*, 46:33-42, 1985.
9. Quellhorst E: New trend in blood purification. *Life Support Systems*, 1:207-216, 1983.
10. Leonard EF: Dialysis membranes. *Proc EDTA-ERA*, 21:99-110, 1984.
11. Lindsay RM: Optimization of dialysis by membrane type. *Nefrología*, 10, S3:6-10, 1990.
12. Aljama P: Biocompatibilidad. *Nefrología*, 10, S3:18-22, 1990.
13. Shaldon S, Koch KM, Bingel M, Lonnemann G y Dinarello CA: Interleukin-1 and its relation to biocompatibility in hemodialysis. *Nefrología*, 7, S3:21-25, 1987.
14. Dinarello CA: The biology of interleukin 1 and its relevance in hemodialysis. *Blood Purif*, 1:197-224, 1983.
15. Martín-Malo A, Castillo D, Castro M, Pérez R, Ríos A, Jaraba M y Aljama P: Biocompatibility of dialysis membranes: A comparative study. *Nephrol Dial Transplant*, 6, S2:55-58, 1991.
16. Flöge J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM y Shaldon S: Beta-2-microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol Dial Transpl*, 1:223-228, 1987.
17. Martín-Malo A: ¿Está justificado el empleo significativo de «membranas especiales»? *Nefrología*, 8:98-100, 1988.
18. Jacobs C, Broyer M y Brunner FP: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe XI. *Proc EDTA-ERA*, 18:2-12, 1983.
19. Aljama P, Brown P, Turner P, Ward M y Kerr DNS: Hemodialysis-triggered asthma. *Br Med J*, 2:251-253, 1978.
20. Alvarez-Lara MA, Martín-Malo A, Espinosa M, Castillo D y Aljama P: ACE inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membranes. *Lancet*, 1:370-371, 1991.
21. Lindsay RM y Henderson LW: Adequacy of dialysis. *Kidney Int*, 33, S24:92-99, 1988.
22. Vanholder RC y Ringoir SM: Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int*, 42:540-558, 1992.
23. Klinkmann H, Wolf H y Schmitt E: Definition of biocompatibility. *Contrib Nephrol*, 37:70-77, 1984.
24. Cheung AK: Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol*, 1:150-161, 1990.