

CONTROVERSIAS EN NEFROLOGIA

¿Está justificado el empleo significativo de «membranas especiales»?

A. Martín-Malo

Hospital Regional Reina Sofía. Córdoba.

El gran desarrollo de las técnicas de depuración extrarrenal ha permitido incrementar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes urémicos. Uno de los pilares fundamentales en los que se ha basado esta investigación tecnológica ha sido sobre las membranas (MB) de diálisis. En la actualidad existe una amplia gama de MB con diversa estructura química y composición. La controversia surge cuando se plantea la posibilidad de aceptar los beneficios que aportan las nuevas «membranas especiales» (ME) o mantenerse firmemente aferrado al clásico dializador de cuprofán (CU). Hay que reconocer que la MB de CU ha sido ampliamente utilizada durante mucho tiempo, con un rendimiento y una eficacia indiscutibles. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos tipos de MB con una serie de ventajas cuantitativas y cualitativas que han provocado un importante descenso en el uso de dializadores de CU, de tal forma que es posible argumentar que estamos asistiendo a los últimos años de la era del CU.

Para efectuar una correcta elección de una MB se deben tener en cuenta una serie de parámetros, entre los que hay que destacar el espectro de permeabilidad, la biocompatibilidad, el tratamiento de complicaciones específicas de la uremia¹⁻³ y la relación coste-beneficio¹.

La permeabilidad de la MB es un factor determinante de su eficacia depuradora^{1, 3}; la tendencia actual es tratar de conseguir materiales con una permeabilidad que se aproxime lo más posible a la de la MB basal glomerular³. En el amplio espectro de la permeabilidad hay que considerar el coeficiente de transmisión, que en el caso concreto de la diálisis afecta a la permeabilidad difusiva de los solutos y del agua. Por otra parte, hay que analizar los procedimientos físicos de depuración empleados, difusión y convección, así como el coeficiente de cribado de cada MB^{1, 3}. El aclaramiento de moléculas peque-

ñas depende fundamentalmente del proceso de difusión y, por tanto, está íntimamente relacionado con la superficie del dializador³; por el contrario, el aclaramiento de solutos, con un peso molecular superior a los 3.000 daltons, depende principalmente del proceso de la convección y del coeficiente de cribado^{1, 3}. En este aspecto, es evidente la limitación que presentan los dializadores de CU con respecto a las ME, mientras que las MB de alta permeabilidad se aproximan enormemente a las características del glomérulo, el CU, aún introduciendo procedimientos especiales en el proceso de fabricación de la MB, no ha podido conseguir coeficientes de cribado comparables a los de las ME. En efecto, su capacidad de aclaramiento va disminuyendo progresivamente hasta hacerse nula, a medida que se incrementa el tamaño de la molécula, existiendo una gran diferencia entre su rendimiento y el proporcionado por la MB basal glomerular. Con referencia a este punto, Henderson y cols.³ han llegado a afirmar que mientras no existan argumentos en contra, parece lógico y razonable decidirse por las MB cuyas posibilidades sean análogas a las proporcionadas por el glomérulo. Por otra parte, la introducción de nuevas estrategias de depuración extrarrenal, como la hemofiltración, hemodiafiltración y hemofiltración continua arteriovenosa, precisan MB con un alto coeficiente de ultrafiltración que permitan un adecuado transporte convectivo³; esto únicamente se puede conseguir con dializadores de gran permeabilidad, como son la polisulfona (PSF), el poliacrilonitrilo (PAN) o el polimetilmetacrilato. Otro factor importante, que puede condicionar el uso de ME, es la tendencia, cada vez más extendida, de reducir al máximo posible la duración de la sesión de HD, empleando bicarbonato como alcalinizante en el líquido de diálisis y dializadores de alta permeabilidad que favorezcan el transporte convectivo y sean capaces de alcanzar simultáneamente elevados aclaramientos de medianas moléculas y de sustancias de pequeño peso molecular. Obviamente, estas necesidades no son cubiertas por el CU, que sólo puede competir en el aclaramiento de pequeñas moléculas. ¿Se puede considerar realmente diálisis adecuada la realizada por una MB incapaz de

Correspondencia: Dr. Alejandro Martín-Malo.
Servicio de Nefrología.
Hospital Regional Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14005 Córdoba.

eliminar solutos por encima de los 10.000 daltons, cuando hay MB disponibles, que al igual que el glomérulo humano, permiten aclarar sustancias potencialmente tóxicas en ese rango de peso molecular?

Una propiedad interesante de las MB de diálisis que ha sido objeto de múltiples estudios clínicos y experimentales, y que suscita gran polémica, es el concepto de biocompatibilidad^{2, 4, 5}. Es un hecho bien conocido que el contacto de la sangre con un material extraño produce una serie de fenómenos biológicos íntimamente relacionados con su estructura y composición intrínseca. Se entiende por biocompatibilidad el conjunto de alteraciones físicas, químicas y biológicas que tienen lugar entre el enfermo y el procedimiento de diálisis^{2, 4}. Desde que Kaplow y Goffinet⁶ publicaron en 1968 la aparición de una neutropenia precoz y transitoria durante los primeros minutos de la sesión de hemodiálisis (HD), se han descrito multitud de alteraciones, entre las que destacan una activación de la vía alterna del sistema del complemento con generación de anafilotoxinas C3a y C5a, incremento de la adhesividad granulocitaria, activación plaquetaria, liberación de serotonina, PAF, ADP, tromboxano A₂, leucotrieno B₄, β -tromboglobulina, FP₄, trombocinas, activación de monocitos, basófilos, mastocitos y linfocitos, disfunción pulmonar con hipertensión pulmonar reactiva y otra serie de hallazgos de menor entidad^{2, 4-9}. Todos estos trastornos se han demostrado con MB de CU y no se han descrito, o se han observado con menor intensidad, cuando se utilizan MB con un alto grado de biocompatibilidad^{2, 4}. La traducción clínica de estos procesos se manifiesta en algunos pacientes por angor, disnea e hipotensión en los primeros minutos de la HD; este fenómeno es conocido como el síndrome del «primer uso» y casi todos los casos descritos han sido con MB de CU¹⁰. Las ventajas de las llamadas ME parecen obvias y no admiten discusión. Para evitar las consecuencias derivadas de estas alteraciones, se han buscado vías alternativas con el objeto de mejorar la bioincompatibilidad del CU, como es la reutilización de los dializadores¹¹. Después del «primer uso», este tipo de MB induce un menor grado de leucopenia y una menor activación del sistema del complemento. Esta mejoría de la biocompatibilidad se ha atribuido a un depósito del C3b y/o los productos derivados de este componente del complemento sobre la superficie del dializador tras un contacto previo de la sangre con la MB. Sin embargo, estos beneficios están aún muy lejos de los logrados con el resto de las MB más biocompatibles. La leucopenia de la diálisis se reduce con la reutilización del CU de un 80 a un 30 %, mientras que con el PAN y la PSF no alcanza el 5 %^{11, 12}. En lo que respecta al complemento, la generación de anafilotoxinas con el CU es 10 veces mayor que la obtenida después de reutilizar esta MB y 20 veces más elevada que la producida por el

PAN¹². Creo que estas cifras son lo suficientemente elocuentes y no precisan más explicación. Todo ello sin contar con los efectos secundarios de la formalina y la potencial antigenicidad de las proteínas plasmáticas adheridas a la superficie de la MB³.

Recientemente, la aparición de un nuevo tipo de amiloidosis inducido por la diálisis^{13, 14} puede modificar de una forma definitiva el concepto de HD adecuada y, por tanto, influir enormemente sobre la elección del dializador. Este nuevo tipo de amiloidosis se manifiesta primordialmente por un síndrome del túnel carpiano, generalmente bilateral, lesiones quísticas óseas y artropatía degenerativa^{13, 14}. Gejyo y cols.¹⁵ han identificado estos depósitos de fibra amiloide como β -2-microglobulina (β -2m). Se han descrito niveles elevados de esta proteína en los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con HD^{13, 16}, observándose grandes variaciones de los niveles de β -2m, dependiendo del tipo de MB empleada¹⁶. Las MB más biocompatibles y con gran permeabilidad producen mayores descensos de los niveles plasmáticos de esta proteína durante la diálisis¹⁶. En efecto, se han observado cifras más elevadas de β -2m en pacientes tratados crónicamente con CU que con PAN o PSF^{13, 16}. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios prospectivos de la suficiente amplitud que corroboren definitivamente esta hipótesis; lo que sí se ha podido observar es que la incidencia de síndrome del túnel carpiano y otras manifestaciones de amiloidosis parece ser mayor en pacientes tratados durante largo tiempo con MB de CU, aunque no es frecuente observarlo antes de los ocho años, afecta al 50 % de los enfermos a los diez años y prácticamente al 100 % a los quince años¹⁶. Estos datos son alarmantes. Chanard y cols.¹⁷ han encontrado una estrecha correlación entre incidencia de amiloidosis y número de sesiones de HD con CU. Por el contrario, es raro encontrar este tipo de patología en pacientes dializados única y exclusivamente con PAN¹³. Aunque se precisan estudios más profundos para clarificar el papel jugado por los respectivos factores potencialmente implicados en la patogénesis de este tipo de amiloidosis, parece aconsejable en los pacientes que comienzan con clínica sugestiva de amiloidosis o presentan síndrome del túnel carpiano con depósitos de β -2m iniciar tratamientos con MB capaces de reducir los niveles plasmáticos de esta proteína, como son la PSF o el PAN¹⁶. Hay que tener en cuenta que el CU induce generación de β -2m o al menos no es capaz de reducir sus cifras plasmáticas durante la diálisis al no poderse eliminar, ya que el peso molecular de esta proteína, que es de 11.800 daltons, queda muy por debajo de su capacidad difusiva e incluso de su coeficiente de cribado¹⁶.

Teniendo en cuenta todos los argumentos citados anteriormente, es lógico preguntarse por qué se si-

guen utilizando dializadores de CU con escasa permeabilidad, gran bioincompatibilidad y nula capacidad de eliminación de β -2m, existiendo en el mercado MB que cumplen todos estos requisitos y que se aproximan más al concepto del dializador ideal. La única razón aceptable es el costo y la aparente escasa repercusión de la MB sobre la sintomatología aguda de los pacientes, concepto que está empezando a perder importancia por las consecuencias que se pueden producir a largo plazo^{10, 13}. Sin embargo, el parámetro coste-beneficio debe analizarse más cuidadosamente; hay que dividir el precio real de cada HD en coste directo e indirecto¹. El coste directo viene determinado por el precio de la MB, valorándose en el coste indirecto el tiempo de estancia del paciente en HD, el uso de fármacos intradiálisis (heparina...), etc. El verdadero valor del dializador es la suma de estos factores¹, todo esto sin contar los beneficios que se pueden derivar de acortar el tiempo de diálisis y el poder evitar, o al menos posponer, la aparición de ciertas complicaciones, como es la amiloidosis de la diálisis¹³ (por citar una patología de gran repercusión clínica que ha sido descrita recientemente). Es posible que esto sólo signifique la punta del iceberg y que dentro de algunos años se empiecen a describir nuevas alteraciones inherentes al procedimiento de diálisis.

En los albores de la década de los noventa no se puede defender la utilización rutinaria de las MB convencionales de CU. Probablemente, en los próximos años podamos ver cambios importantes en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, concretamente la utilización de MB con mayor permeabilidad y mejor biocompatibilidad con líquido de diálisis estéril. Esto va a suponer un gran esfuerzo tecnológico en busca de MB que cumplan los requisitos anteriormente mencionados y tengan un coste asequible que no encarezca aún más el alto gasto económico que lleva asociado el procedimiento de la HD. Las tendencias actuales hacia un mayor consumo de ME está seguramente anunciando el cercano fin de la era del cuprofán, que tan digna y eficazmente ha representado su papel hasta el advenimiento de estos nuevos tipos de dializadores. Es posible que en un futuro próximo el tema de debate se establezca en torno a la selección de la ME ideal entre las relativamente «abiertas» y negativamente cargadas, como es el

PAN, y las relativamente «cerradas» y de carga neutra, como es la PSF.

Bibliografía

1. Leonard EF: Dialysis membranes. *Proc Edta-Era* 21:99-100, 1984.
2. Klinkmann H, Falkenhagen D y Courtney JH: Clinical relevance of biocompatibility. The material cannot be divorced from the device. *Nefrología* 7, Supl. 3:13-20, 1987.
3. Henderson LW, Cheung AK y Chenoweth DE: Choosing a membrane. *Am J Nephrol* 3:5-20, 1983.
4. Klinkmann H, Wolf H y Schmitt E: Definition of biocompatibility. *Contr Nephrol* 37:70-77, 1984.
5. Shaldon S: Future trends in biocompatibility aspects of hemodialysis and related therapies. *Clin Nephrol* 26, supl. 1:13-17, 1986.
6. Kaplow LS y Goffinet JA: Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. *JAMA* 203:1135-1137, 1968.
7. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS y Jacob HS: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 296:769-774, 1977.
8. Aljama P, Martín-Malo A, Pérez R, Castillo D, Torres A y Velasco F: Granulocyte adherence changes during hemodialysis. *Contr Nephrol* 46:75-82, 1985.
9. Chenoweth D, Cheung AK y Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: effects of different dialyzers membranes. *Kidney Int* 24:764-769, 1983.
10. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM y Perzanowski CS: Biocompatibility of dialysis membranes: Effects of chronic complement activation. *Kidney Int* 26:194-200, 1984.
11. Chenoweth DE, Cheung AK, Ward DM y Henderson LW: Anaphylatoxin formation during haemodialysis: comparison of new and re-used dialyzers. *Kidney Int* 24:770-774, 1983.
12. Markert M, Heierli C, Lambert PH y Wauters JP: Dialyser re-use, neutropenia and complement activation. *Nefrología* 7, supl. 3:53-58, 1987.
13. Bardin T, Zingraff J, Kuntz D y Drüeke T: Dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transpl* 1:151-154, 1986.
14. Muñoz-Gómez J, Bergada-Barado E, Gómez-Pérez R, Lopart-Guisán E, Subias-Sobrevia E y Solé-Arqués M: Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical haemodialysis for renal failure: a new complication. *Ann Rheum Dis* 44:729-733, 1985.
15. Gejyo F, Homma N, Suzuki Y y Arakawa M: Serum levels of β -2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 314:585-586, 1986.
16. Flöge J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM y Shaldon S: β -2-microglobulin kinetics during haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transpl* 1:223-228, 1987.
17. Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Melin JP, Gillery P y Revillard JP: β -2-microglobulin-associated amyloidosis in chronic haemodialysis patients. *Lancet* 1:1212, 1986.