

## CAPITULO II

# Morbilidad asociada a la diálisis

**A. Martín Malo**

*Hospital Reina Sofía. Córdoba*

### 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.

#### 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, y 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 autonómica, anemia, uso concomitante de medicación antihipertensiva, etc. Pero de todos éstos 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 euvoémicos; 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 va-

sodilatación 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 AN69 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, broncospasmo, 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 membra-

nas 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 AN69 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.

### **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.

### *Etiopatogenia y fisiopatología*

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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) por un déficit de la 1- $\alpha$ -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 sí 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 cúmulo 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, esta enfermedad ha desaparecido prácticamente al eliminarse su contaminación a través del líquido de diálisis, tratando previamente el agua con ósmosis 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)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (calcitriol) o 1-α-(OH) D<sub>3</sub> por vía oral o intravenosa en forma de «bolus» de 1-3 µg 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 embar-

go, antes de iniciar este tratamiento hay que controlar estrechamente la hiperfosforemia. El control del producto calcio-fósforo es esencial para evitar las calcificaciones extraarticulares, 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 permite 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 lipoproteínicas. 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 E<sub>2</sub>, 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 PGE<sub>2</sub> 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 (PGI<sub>2</sub>) de las células endoteliales y teóricamente puede inducir hipotensión arterial. La IL-1 inhibe la actividad de la lipoproteína 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 acúmulo 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 malonildialdehído de los glóbulos rojos tiende a incrementar con el cuprofán y desciende 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 XIIa subsecuentemente, la prekalicreína es dividida y la proteasa activa la kalicleína, un potente vasodilatador. La kalicleína 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 sólo 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  $\beta_2$ -microglobulina, y el material es rojo Congo positivo y cumple todos los criterios histológicos típicos de la amiloidosis, con presencia de  $\beta_2$ -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 prediálisis. 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  $\beta_2$ -microglobulina durante la diálisis, sin que se haya podido establecer una estrecha correlación entre niveles séricos de  $\beta_2$ -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 influenciada 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 endoxina 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 uré-

micos, 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 absorción 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 absorción 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 morbimortalidad 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 sí 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 morbimortalidad relacionada con la aterosclerosis.

## FACTORES DE RIESGO

La tasa de mortalidad anual de los pacientes en HD está alrededor del 8-10% en España y la CEE, siendo más elevada en los EEUU, que es 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 maculino, 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 morbimortalidad de los pacientes. Estudios previos han observado una menor tasa de hospitalización en los pacientes dializados con AN69 que en los tratados con CU, sin que se pudieran documentar diferencias en la tasa de mortalidad.

## 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 últi-

mos 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 retrofiltración y membranas biocompatibles esterilizadas por vapor o radiación gamma. Evidentemente, la única razón para no utilizar este tipo de membranas es la económica.

## Bibliografía

1. Avtram 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, Belluci 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. Oweren 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.