



Estudio multicéntrico sobre los dializadores con membrana PAN-DX

E. Verde*, R. Pérez-García*, J. Bustamante**, J. Martín**, J. A. Herrero***, J. Herrera****, V. Peral****, J. Guerediaga****, C. del Pozo****, M. Cacho****, L. Lozano****, J. A. Sobrado****, L. González****

*Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. **Hospital Clínico de Valladolid. ***Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. ****Hospital General de Asturias. Oviedo. *****Hospital San Agustín. Avilés. *****Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. *****Hospital Xeral. Lugo. *****Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. *****Hospital Xeral. Vigo.

RESUMEN

El dializador PAN-DX está constituido por una membrana de poliacrilonitrilo de alta permeabilidad y elevada biocompatibilidad. El objetivo de este estudio es evaluar su eficacia y seguridad frente a membranas celulósicas en pacientes en hemodiálisis. Realizamos un estudio multicéntrico, cooperativo y prospectivo, con la participación de nueve hospitales (39 pacientes). Se utilizaron como controles los mismos pacientes, dializados con cuprofán durante las primeras cuatro semanas, seguido de 30 semanas con PAN-DX, sin modificar las características de la hemodiálisis. En las semanas 0, 12 y 24 y en la 30 realizamos controles bioquímicos y hematológicos, valoración de cinética de la urea y medición de los principales parámetros antropométricos, en función de los cuales se calculó un «score nutricional» (nutrición normal = 0-4 puntos; malnutrición severa > 8 puntos). También se registraron las reacciones adversas relacionadas con los dializadores y se valoró la tolerancia a la diálisis.

La edad media de los pacientes fue de $59,8 \pm 15,3$ años (27 hombres, 12 mujeres). Cinco pacientes (12,8%) abandonaron el estudio antes de su conclusión, sin que ninguno de ellos falleciera durante el seguimiento. No se observaron modificaciones de los parámetros hematológicos ni de los relacionados con el metabolismo óseo. La utilización del PAN-DX sí se asoció a un aumento en los niveles de bicarbonato prediálisis ($22,4 \pm 3,2$ vs $23,9 \pm 2,8$ mEq/l; $p < 0,05$) así como a un incremento en la eficacia de diálisis (Kt/V monocompartmental: $0,96 \pm 0,17$ vs $1,04 \pm 0,14$; $p < 0,05$). También pudimos observar una precoz y significativa disminución de los niveles séricos de β_2 -microglobulina ($36,0 \pm 17,7$ mg/l en la semana 0 vs $28,2 \pm 11,4$ mg/l en la semana 30; $p < 0,01$). Encontramos asimismo una elevación de los niveles de albúmina sérica ($4,0 \pm 0,4$ g/dl vs $4,2 \pm 0,4$ g/dl; $p < 0,05$) y fue el pliegue subescapular el único parámetro antropométrico que se modificó, incrementándose con el cambio de membrana. La valoración global del estado nutricional demostró una mejoría del mismo con la disminución significativa del score nutricional calculado ($7,15 \pm 2,66$ vs $6,69 \pm 2,60$; $p < 0,05$). En cuanto a las reacciones adversas, éstas fueron escasas durante el estudio, presentando los pacientes una buena tolerancia dialítica.

Recibido: 14-VI-99.
Aceptado: 14-VI-99.

Correspondencia: Dr. Eduardo Verde Moreno
Clínica Dialcentro
C/ Pilar Millán Astray, 2
28009 Madrid

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la membrana PAN-DX puede contribuir a la diálisis adecuada, aumentar la depuración de β_2 -microglobulina y mejorar el estado nutricional de los pacientes en hemodiálisis.

Palabras clave: **Poliacrilonitrilo. Hemodiálisis. Nutrición. β_2 -microglobulina.**

MULTICENTER STUDY OF THE PAN-DX POLYACRYLONITRILE MEMBRANE

SUMMARY

PAN-DX is a synthetic, high flux and biocompatibility polyacrylonitrile dialysis membrane. The aim of this study is to evaluate the efficiency and security of PAN-DX in relation to cellulosic dialysis membranes, in hemodialysis stable patients. We designed a cooperative, multicenter and prospective study including 39 patients from 9 hospitals all over Spain. These patients made up also the control group, on which cuprophane membrane dialyzers were used for the 4 initial weeks, followed a 30-week period with PAN-DX, without changes in hemodialysis prescriptions. Biochemistry, haematology, urea kinetics and the main anthropometric parameters were all measured during weeks 0, 12, 24 and 30. Nutritional score (normal nutrition = 0 points; severe malnutrition > 8 points) was calculated, according anthropometric parameters, in all patients. Adverse events and hemodialysis tolerance were registered during clinic study. Mean age of patients included in this study was $59,8 \pm 15,3$ years (27 male, 12 female) and they had been on hemodialysis for $62,9 \pm 64,4$ months. Five patients (12,8%) discontinued the study before conclusion, but none of them died. Haematologic and bone metabolism parameters remained stable during the study. PAN-DX dialysis was associated with a higher predialysis bicarbonate (22.4 ± 3.2 vs 23.9 ± 2.8 mEq/l, $p < 0.05$) and better dialysis dose indexes, like a single pool Kt/V (0.96 ± 0.17 vs 1.04 ± 0.14 , $p < 0.05$) and urea reduction rate ($61 \pm 6\%$ vs $64 \pm 5\%$, $p < 0.05$). Early and significant decrease of β_2 -microglobulin was found in this study (36.0 ± 17.7 mg/l in cellulosic period vs 28.2 ± 11.4 mg/l in PAN-DX period, $p < 0.01$). Serum albumin levels significantly increased (4.0 ± 0.4 g/dl vs 4.2 ± 0.4 g/dl, $p < 0.05$), and the subcapsular skinfold was the only anthropometric parameter that increased with PAN-DX membrane dialysis. Nutritional score decreased with the synthetic membrane (7.15 ± 2.66 vs 6.69 ± 2.60 , $p < 0.05$), showed a better nutritional status in patients dialyzed with PAN-DX membrane. Adverse events were rare during the study and dialysis tolerance was very good.

In conclusion, our results suggest that PAN-DX membrane can contribute to dialysis adequacy, increase β_2 -microglobulin clearance and improve nutritional status of hemodialysis patients.

Key words: **Polyacrylonitrile. Hemodialysis. Nutrition. β_2 -microglobuline.**

INTRODUCCION

Los verdaderos avances en el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica terminal deben encaminarse a lograr una mayor supervivencia de los pacientes y una mejor calidad de vida. Los pacientes que no son candidatos para trasplante pueden

permanecer muchos años en diálisis, y así desarrollar complicaciones a medio-largo plazo que pueden afectar a su supervivencia o ser invalidantes. Algunas de estas complicaciones dependen de la técnica dialítica que están recibiendo. Paralelamente ha crecido la disponibilidad de membranas de diálisis con características estructurales, funcionales y de bio-

compatibilidad propias¹. El desarrollo de membranas sintéticas, biocompatibles y más porosas trata de prevenir algunas de estas complicaciones, como la amiloidosis asociada a diálisis^{2,3}. También demuestran un mejor aclaramiento de sustancias de peso molecular medio. El AN69, por ejemplo, a través de su mejor biocompatibilidad, también ha demostrado que induce menor catabolismo proteico que el cuprofán⁴ y es capaz de eliminar mayores cantidades de β_2 -microglobulina⁵. Actualmente se está en la fase de demostrar clínicamente la trascendencia de esas ventajas, única forma de justificar su mayor coste. Contamos para ello con una serie de marcadores de morbi-mortalidad, propios de nuestra población⁶⁻¹², que pueden ayudarnos a predecir el pronóstico. La malnutrición ha demostrado ser el principal factor de morbi-mortalidad de los pacientes en hemodiálisis^{13,14}. Por ello son los marcadores nutricionales piedra angular en la valoración global de la población urémica, comprobando por medio de los mismos la idoneidad de las nuevas membranas en relación al cuprofán. Tampoco podemos pasar por alto la morbilidad intradiálisis, dependiente en ocasiones de las características propias de la membrana y, por tanto, elemento de comparación entre éstas^{15,16}. Estos serán algunos de los principales aspectos que analizaremos en el presente trabajo, valorando las diferencias a corto-medio plazo entre la membrana sintética y de elevada biocompatibilidad PAN-DX¹⁷ y membranas celulósicas, en pacientes tratados siempre con este último tipo de membrana.

MATERIAL Y METODOS

Objetivo

Diseñamos un estudio multicéntrico cooperativo, prospectivo y lineal donde cada paciente es control de sí mismo en dos períodos consecutivos. El objetivo principal es la evaluación de la eficacia y seguridad de los dializadores con membrana de poliacrilonitrilo PAN-DX, en comparación con dializadores con membrana celulósica, analizando indirectamente los cambios en la morbi-mortalidad.

Criterios de selección de pacientes

Se incluyeron en este estudio aquellos pacientes estables que, tratados mediante técnicas de hemodiálisis estándar con membranas celulósicas, mantuviesen una tasa de catabolismo proteico normalizada (PCRn) menor de 1,0 g/kg/día, o estuviesen por debajo de su peso ideal. Todos los pacientes fueron

informados de su participación en el estudio. Se excluyeron los pacientes con enfermedades sistémicas activas, excepto diabetes; con enfermedad aguda intercurrente, así como aquéllos con diuresis residual > 400 cc/día. No se incluyeron pacientes con problemas de acceso vascular que no permitiese un flujo sanguíneo adecuado o implicase una recirculación mayor del 15%.

Los pacientes podían estar o no en tratamiento con eritropoyetina, excluyéndose a aquellos que precisaron iniciar esta terapia durante el estudio y no incluyéndose en el mismo a los que la había iniciado en los tres meses previos al inicio del mismo.

Diseño del estudio

El estudio se dividió en dos fases consecutivas, donde cada paciente era control de sí mismo, intentando modificar el menor número de parámetros dialíticos, para así valorar mejor el efecto membrana-dializador.

a) *Período control*: se incluyeron los pacientes que cumplían los requisitos expuestos y se mantenían durante cuatro semanas con membrana celulósica, momento en el que pasaban a dializarse con PAN-DX.

b) *Período PAN-DX*: durante ocho meses los pacientes se dializaban con esta membrana, en cualquiera de sus modelos: PAN-DX 65 (1,3 m²), PAN-DX 85 (1,7 m²) y PAN-DX (2,2 m²) (Asahi).

Técnica a evaluar

En todos los casos se realizó hemodiálisis estándar con máquinas de control volumétrico. Se mantuvo una ultrafiltración mínima horaria de 700 ml, para evitar la retrofiltración con el PAN-DX. La reposición se realizaba con salino, 0,9% o bicarbonato 1/6 M, en caso de acidosis metabólica.

Intentamos conseguir un Kt/V monocompartimental entre 1,1-1,2, sin importar si era mayor. El tiempo de diálisis se fijaba en función de dicho objetivo, por tanto era libre y dependiente del tipo de dializador utilizado.

Parámetros estudiados

Datos generales de la población

Se recogieron los datos generales de la población estudiada. Se analizó su edad, sexo, tiempo en hemodiálisis, etiología de la insuficiencia renal crónica

terminal, existencia de trasplantes previos, paratiroideomías, así como si abandonaba el seguimiento la causa que justificaba dicho abandono.

Características de la hemodiálisis

Se analizaron los aspectos fundamentales de la hemodiálisis, tanto en el período control, como durante el tratamiento con membranas de PAN-DX.

Cinética de la urea

Se determinaron en todos los pacientes y en cada control la urea pre y posthemodiálisis, obtenida ésta 10 min. después de finalizar la sesión de mitad de semana. Con estos valores se calculó la tasa porcentual de reducción de urea (URR) y el Kt/V monocompartimental de Sargent y Gotch¹⁸. También calculamos la tasa de catabolismo proteico, normalizada para el peso magro y expresada en g/kg/día (PCRn) y el TAC de urea.

Parámetros bioquímicos y hematológicos

Se estudió la evolución de las diferentes series hematológicas y la modificación, si era precisa, para mantener los niveles de hemoglobina, de las dosis de eritropoyetina. Los análisis bioquímicos se realizaron prediálisis, valorándose los principales parámetros nutricionales, electrolíticos, referentes al equilibrio ácido-base y metabolismo fosfo-cálcico. Este último incluyó también el análisis de las necesidades y tipos de captadores de fósforo empleados, así como las dosis de calcitriol.

Parámetros antropométricos

Todas las mediciones se realizaron de la forma más exacta y rigurosa posible, intentando que fueran realizadas por el mismo observador. Cada medición se repitió tres veces y se anotó el valor medio de las tres, y en caso de ser muy discordantes, se buscó la causa de esas discrepancias. Se llevaron a cabo estas mediciones:

- *Peso*: correspondiente al peso seco del período en que se recopilaban los datos.
- *Circunferencia media del brazo (CB)*: se midió a mitad de distancia entre el acromión y el olécranon del cúbito. Se realizó con una cinta métrica de sastre. La CB es la correspondiente al círculo que pasa por el mencionado punto, y es perpendicular

al eje del brazo. La medición se realizó en el brazo donde no está el acceso vascular, indicando si es el dominante. Esta medición, así como las dos siguientes, se realizaron posthemodiálisis.

- *Pliegue cutáneo tricipital (PCT)*: se midió al mismo nivel que la CB, en la parte posterior del brazo.
- *Pliegue cutáneo subescapular (PCSE)*: se midió pellizcando toda la piel con el caliper, justo en el vértice inferior del omóplato, del mismo lado que se realizó el PCT y la CB.
- *Circunferencia muscular media del brazo (CMB)*: se calculó mediante la siguiente fórmula: $CB - (0,314 \times PCT)$.

Score nutricional

De acuerdo con el grado de alteración de cuatro parámetros antropométricos (peso/talla², PCT, CB y CMB) se estableció un índice de nutrición con cuatro categorías¹⁹. Se establecía una puntuación final en función de cada uno de los parámetros mencionados y los pacientes eran clasificados según su score en cuatro grupos: nutrición normal (cuatro puntos), malnutrición leve (cinco-seis puntos), malnutrición moderada (siete-ocho puntos) y malnutrición severa (> 8 puntos).

Tolerancia y reacciones adversas

Para la valoración de la tolerancia a la diálisis se tuvieron en cuenta el número semanal de sesiones con cefalea, calambres, vómitos e hipotensión arterial, entendiéndose como tal la disminución sintomática de la tensión arterial a la mitad. Se puntuó de cero (ausencia) a tres (presencia en todas las sesiones), dependiendo del número de sesiones, de la semana correspondiente a la recogida de datos, con estos síntomas o signos, siempre y cuando los resultados fueran representativos de este período.

Las reacciones de hipersensibilidad que tuvieron lugar durante las sesiones fueron señaladas, indicándose la sintomatología, evolución y terapéutica empleada en su resolución. También se anotó el número de dializadores retirados por rotura o coagulación, así como las modificaciones de la pauta de heparina por este motivo.

Estadística

Los datos se expresan mediante la media \pm la desviación típica o mediante porcentaje. Cuando se considera de utilidad se anota el rango. Los datos para-

métricos se han comparado por medio de la *t* de Student para datos pareados. El margen de probabilidad exigido para la significación fue mayor del 95%. Se ha empleado asimismo un análisis de varianza pareado, y la prueba de Newman-Keuls. Para la comparación de proporciones se ha utilizado el χ^2 y si el número de la muestra es inferior a 20, la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Datos generales

Nueve hospitales de toda España participaron definitivamente en el estudio, completando un total de 39 pacientes. Las características generales de éstos se enumeran en la tabla I. Entre estos pacientes que comenzaron el mencionado estudio se registraron cinco abandonos antes de su conclusión (12,8%). Ningún paciente falleció, un paciente abandonó el estudio al recibir un trasplante renal, otro se trasladó de Centro, uno presentó problemas con su acceso vascular, un paciente sufrió una notable mejoría de su función renal residual, modificándose las características de la hemodiálisis, y finalmente otro paciente abandonó el estudio por no poder completarse su seguimiento.

Características de la hemodiálisis

Tal y como estableció el protocolo, los pacientes fueron transferidos desde membranas celulósicas a la membrana de poliacrilonitrilo PAN-DX, intentando mantener la superficie del dializador. La distribución final de membranas entre los pacientes incluidos en el estudio fue la siguiente: PAN-DX 65 (51,2%), PAN-DX 85 (23%) y PAN-DX 110 (25,8%). Como podemos observar en la tabla II las características generales de la hemodiálisis entre los pacientes no se modificaron al cambiar la membrana.

Tabla I. Datos generales

Sexo (hombres/mujeres)	27/12
Edad media (años)	59,8 ± 15,3
Tiempo en hemodiálisis (meses)	62,9 ± 64,4
Paratiroidectomía previa	2/39 (5%)
Trasplante renal previo	5/39 (13%)
Etiología de la IRCT:	
— Nefroangioesclerosis	11 (27,5%)
— Glomerulonefritis	7 (19%)
— N. tubulointersticial	7 (19%)
— Diabetes	3 (7%)
— Otras	11 (27,5%)

Tabla II. Características de la hemodiálisis

	P. control	Semana 30	p
Duración (min)	202 ± 21	202 ± 19	NS
Qb (ml/min)	356 ± 35	360 ± 37	NS
Qd (ml/min)	513 ± 52	513 ± 52	NS
Superficie (m ²)	1,60 ± 0,25	1,62 ± 0,37	NS

Resultados hematológicos

No se objetivaron modificaciones hematológicas en ninguna de las tres series después de sustituir las membranas celulósicas por el PAN-DX (tabla III). Tampoco fue preciso variar de forma significativa las dosis de eritropoyetina entre los pacientes para mantener niveles semejantes de hemoglobina (5.769 ± 3.866 U/semana/paciente en la semana 0 vs 5.409 ± 3.547 U/semana/paciente en la semana 30; NS). Sin embargo, en el 82% de los pacientes se evidenció un aumento del hematocrito y de la hemoglobina después de ocho meses con PAN-DX, siendo posible asimismo disminuir o no modificar la dosis de r-HuEPO en 23 de los 27 pacientes tratados con este fármaco (85%). Al analizar la relación entre las unidades de r-HuEPO administradas y la hemoglobina obtenida encontramos que durante el período con PAN-DX se redujeron las necesidades de r-HuEPO un 10% (554 U/g/dl de Hb con celulósicas vs 500 U/g/dl de Hb con PAN-DX; $p < 0,1$).

Equilibrio iónico y ácido-base

El cambio de membrana de diálisis se asoció a una mejor corrección del equilibrio ácido-base con un significativo incremento del bicarbonato plasmático prediálisis después de completar las 30 semanas de estudio (22,4 ± 3,2 mmol/l vs 23,9 ± 2,8 mmol/l, $p < 0,05$). Por el contrario, el «anion gap» no se modificó, como tampoco encontramos variaciones en los valores séricos de los sodio o potasio.

Tabla III. Parámetros hematológicos

	Semana 0	Semana 30	n	p
Linfocitos (n/mm ³)	1.513 ± 578	1.504 ± 596	31	NS
Hb (g/dl)	10,4 ± 1,3	10,8 ± 1,6	32	NS
Hto (%)	31,2 ± 4,2	32,4 ± 5,0	32	NS
Plaquetas (n/mm ³ ·1.000)	204 ± 62	199 ± 54	31	NS

Metabolismo fosfo-cálcico

Los principales parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico son reflejados en la tabla IV. Destacan únicamente las variaciones del calcio total, que se disocian de la ausencia de modificaciones en los niveles de calcio iónico, y que tuvieron lugar sin cambio en las dosis de captadores de fósforo ni de calcitriol.

Cinética de la urea

En la tabla V se muestran los principales parámetros de cinética de la urea que fueron analizados en nuestro estudio. Se puede observar cómo después de 30 semanas de hemodiálisis con la membrana PAN-DX se obtuvo una significativa mejoría de la eficacia de diálisis sin modificar, como anteriormente comentamos, las características principales de la diálisis. También podemos observar la significativa y rápida disminución de los niveles de β_2 -microglobulina con la introducción de esta membrana sintética de alta permeabilidad.

Parámetros nutricionales

La evolución del peso y de los principales parámetros antropométricos se puede observar en la tabla VI. El pliegue cutáneo subescapular fue el

Tabla IV. Metabolismo fosfo-cálcico

Semana	0	12	24	30	n
Ca total	9,5 ± 0,8	9,9 ± 1,0*	9,9 ± 0,9*	9,9 ± 0,7*	34
Ca iónico	2,19 ± 0,19	2,27 ± 0,22	2,28 ± 0,21	2,28 ± 0,23	19
Fósforo	5,9 ± 2,4	5,7 ± 1,9	5,4 ± 1,6	5,7 ± 1,9	34
PTH-i	284 ± 321	307 ± 316	288 ± 268	290 ± 250	23
F. alcalina	193 ± 202	204 ± 240	201 ± 181	204 ± 203	34

*p < 0,05 respecto a la semana 0.

Tabla V. Parámetros de la cinética de la urea y β_2 -microglobulina

Semana	0	12	24	30	n
URR (%)	61 ± 6	64 ± 6*	63 ± 6	64 ± 5*	28
Kt/V	0,96 ± 0,17	1,05 ± 0,18	1,02 ± 0,19	1,04 ± 0,14*	28
PCRn(g/kg/día)	1,04 ± 0,18	1,08 ± 0,21	1,09 ± 0,22	1,15 ± 0,23*	28
TAC (mg/dl)	49,7 ± 12,0	47,4 ± 8,6	49,6 ± 11,4	51,8 ± 12,7	28
β_2 -M (mg/l)	36,0 ± 17,7	30,7 ± 11,7**	30,5 ± 14,0**	28,2 ± 11,4**	24

*p < 0,05 respecto a la semana 0; **p < 0,01 respecto a la semana 0.

único que sufrió variación con el cambio de membrana, demostrándose su incremento ya en las primeras 12 semanas de hemodiálisis con el dializador de poliacrilonitrilo. En lo referente a los parámetros bioquímicos su evolución se refleja en la tabla VII. Sólo pudimos objetivar modificaciones en los niveles de albúmina sérica. Finalmente se estableció un score nutricional global para realizar el seguimiento de los pacientes integrando todos los parámetros antes mencionados¹⁹. Después de las 30 semanas de seguimiento dicho score disminuyó de forma significativa [7,15 ± 2,66 (semana 0) vs 6,69 ± 2,60 (semana 30), p < 0,05], demostrando una mejoría notable del estado nutricional de los pacientes, valorado antropométricamente.

Tolerancia a la diálisis. Reacciones adversas

No encontramos diferencias en la tolerancia objetiva ni subjetiva a la hemodiálisis durante el estudio. Los episodios semanales de vómitos (0,08 ± 0,28 vs 0,12 ± 0,22, NS), cefalea (0,20 ± 0,53 vs 0,19 ± 0,33, NS), calambres (0,79 ± 1,29 vs 0,43 ± 0,63, NS) e hipotensión arterial (0,62 ± 0,76 vs 0,56 ± 0,69) no se modificaron con el cambio de membrana. Tampoco se evidenciaron diferencias, por su es-

Tabla VI. Evolución de los parámetros antropométricos

Semana	0	12	24	30	n
Peso seco (kg)	61 ± 7	62 ± 8	62 ± 7	62 ± 8	31
P/T ² (Kg/m ²)	23,1 ± 3,4	23,2 ± 3,4	23,2 ± 3,4	23,3 ± 3,4	31
CMB (cm)	22,6 ± 2,9	22,6 ± 3,2	22,7 ± 2,6	22,8 ± 2,5	30
CB (cm)	27,4 ± 3,8	27,5 ± 4,2	27,5 ± 3,7	27,6 ± 3,7	30
PTC (mm)	15,3 ± 7,8	15,6 ± 7,7	15,4 ± 7,9	15,3 ± 7,9	30
PCSE (mm)	13,0 ± 5,9	14,1 ± 6,0*	13,6 ± 5,8	13,9 ± 6,1*	29

P/T²: índice peso/talla al cuadrado; CMB: circunferencia muscular media del brazo; CB: circunferencia media del brazo; PTC: pliegue cutáneo tri-cipital; PCSE: pliegue cutáneo subescapular.

Tabla VII. Parámetros bioquímicos nutricionales

Semana	0	12	24	30	n
Proteínas (g/dl)	7,0 ± 0,5	7,0 ± 0,5	7,0 ± 0,5	7,1 ± 0,6	33
Albúmina (g/dl)	4,0 ± 0,4	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,4*	33
Prealbúmina (mg/dl)	30,6 ± 8,0	31,5 ± 8,8	31,3 ± 9,8	30,0 ± 8,1	15
Transferrina (mg/dl)	223 ± 50	231 ± 52	227 ± 50	210 ± 40	27
Creatinina (mg/dl)	10,7 ± 3,1	10,5 ± 3,1	10,5 ± 2,9	10,5 ± 3,1	34
Colesterol (mg/dl)	191 ± 53	185 ± 53	182 ± 45	183 ± 46	34
Triglicéridos (mg/dl)	164 ± 127	175 ± 193	183 ± 237	165 ± 140	34

*p < 0,05 respecto a la semana 0.

casa incidencia, en los casos de rotura de dializadores (sólo un caso con PAN-DX) o cambio de los mismos por su coagulación (dos con PAN-DX y uno durante el período control con una membrana celulósica). Las dosis de heparina sódica no precisaron ser modificadas (3.002 ± 1.593 U/sesión en la semana 0 vs 2.998 ± 1.742 U/sesión en la semana 30, NS), como tampoco se variaron las dosis de heparina de bajo peso molecular en este mismo período (1.561 ± 3.329 U/sesión vs 1.709 ± 3.346 U/sesión, NS) en aquellos pacientes que recibían esta terapia.

En lo referente a las reacciones adversas registradas durante el estudio se describieron en tres pacientes durante el período con PAN-DX. En dos de ellos se evidenció un episodio de tiritona autolimitado y en el 3º una hemólisis de escasa trascendencia clínica. Ningún paciente abandonó el estudio como consecuencia de una reacción relacionada con el dializador.

DISCUSION

En la actualidad disponemos de una amplia variedad de membranas de hemodiálisis, de diferentes características estructurales, funcionales y de biocompatibilidad. El objetivo de todas ellas es, sin embargo, el mismo, el tratamiento de la uremia. Pero no debemos limitarnos a conseguir una buena depuración de solutos, la membrana debe participar en el desarrollo de una «diálisis adecuada»²⁰. En nuestros días el único índice válido de diálisis adecuada es la supervivencia y calidad de vida de los pacientes que tratamos²¹. Para valorar el papel individual de las membranas en la consecución de este objetivo encontramos una importante limitación. Estas no son sino elementos de la diálisis, que a su vez es una parte del tratamiento integral de la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, existen evidencias que la membrana por sí misma juega un papel en la morbimortalidad de los pacientes tratados mediante hemodiálisis, tanto en la insuficiencia renal crónica^{22,23}, como en el fracaso renal agudo²⁴. Se han descrito cinco mecanismos por medio de los cuales esto sería posible: nutricional, inmunológico/infeccioso, osteoarticular (amiloidosis), nefrotóxico y cardiovascular²⁵. En el presente estudio nos hemos centrado en analizar los factores nutricionales, que han demostrado ocupar un lugar fundamental en el pronóstico a medio-largo plazo de nuestros enfermos^{6,12-14,26-29}, sin olvidar otras modificaciones hematológicas, hidroelectrolíticas, del equilibrio ácido-base o la existencia de reacciones adversas, que igualmente deben valorarse a la hora de determinar la consecución de una diálisis adecuada.

El limitado número de pacientes incluidos en nuestro estudio impide que los resultados obtenidos sean extrapolables a otras poblaciones en hemodiálisis. Sin embargo, esto no impide que resalte algunos de estos resultados, pues tienen valor en sí mismos y pueden marcar el camino a seguir al demostrar los beneficios de esta membrana. En primer lugar, analizamos la evolución de los parámetros hematológicos, no observando modificaciones significativas después de cambiar el dializador. Se ha especulado sobre el papel de la membrana de diálisis en el curso de la anemia de la insuficiencia renal crónica terminal, no encontrándose en general diferencias entre los pacientes dializados con membranas sintéticas y celulósicas³⁰. Sin embargo, sí pudimos evidenciar en el análisis de nuestros datos unas menores necesidades de r-HuEPO en relación con el hematocrito después de utilizar la membrana PAN-DX, datos semejantes a los publicados recientemente por el grupo de Villaverde y cols.³¹, al comparar membranas celulósicas con polisulfona de alta permeabilidad. Asimismo, se ha demostrado como factor asociado a la corrección de la anemia la eficacia de diálisis, lo que en ocasiones puede interferir en la valoración del papel individual del dializador³². Los pacientes estudiados por nosotros después de 30 semanas de diálisis con PAN-DX presentaron un incremento significativo de los dos parámetros de eficacia de diálisis valorados. Sin modificar las características principales de la hemodiálisis el 73% de los pacientes estudiados incrementó la eficacia de diálisis únicamente con la incorporación del PAN-DX. El incremento de la eficacia, junto con su mayor biocompatibilidad, se tradujo también en una mejoría de los parámetros nutricionales. Lindsay y cols.^{33,34} han descrito la consecución de un adecuado status nutricional, con un buen control de los niveles de urea plasmática, como parámetro de diálisis adecuada. En nuestro estudio la mejoría del índice global nutricional empleado¹⁹ puede ser explicada en parte por el incremento del Kt/V. La tasa de catabolismo proteico aumentó de forma significativa con el cambio de membrana, como también se incrementaron los niveles de albúmina sérica, el más importante marcador nutricional y pronóstico en la insuficiencia renal crónica terminal^{6,26,28,35}. Se ha descrito cómo los pacientes dializados con membranas sintéticas, como el PAN-DX, participan de las ventajas que les brinda la mayor biocompatibilidad de las mismas, asociándose este hecho a un incremento del apetito, disminución del catabolismo proteico y una mejoría global del estado nutricional^{4,36,37}. En nuestro estudio los pacientes dializados durante 30 semanas con PAN-DX incrementaron su PCRn, los nive-

les de albúmina, así como un parámetro antropométrico poco difundido como es el pliegue subescapular. Resulta especialmente interesante conocer el auténtico papel que este último parámetro puede jugar en la valoración nutricional. Las especiales características anatómicas de nuestros pacientes, relacionadas con la existencia de un acceso vascular en una extremidad puede limitar la validez de las mediciones llevadas a cabo en los miembros superiores. Aunque éstas se realizan en el brazo donde se encuentra dicho acceso vascular son numerosos los enfermos con intervenciones quirúrgicas, por este mismo motivo, en la extremidad contralateral, modificándose la anatomía de ésta y por ello la sensibilidad de los parámetros antropométricos valorados en miembros superiores. Esto puede hacer del pliegue subescapular un buen índice nutricional, fácil de medir y ajeno a estas interferencias.

Otro factor que se ha asociado con el incremento del catabolismo proteico ha sido la acidosis metabólica^{38,39}. La acidosis incrementa el «turnover» proteico y estimula la degradación de proteínas del músculo, favoreciendo la malnutrición, deprime la contractilidad cardíaca, contribuyendo a la aparición de arritmias, y empeora las lesiones óseas. Bergström y cols.⁴⁰ han demostrado la existencia entre los pacientes en hemodiálisis de niveles intracelulares disminuidos de valina, relacionados de forma directa con el nivel de bicarbonato prediálisis. Se ha sugerido que la acidosis intermitente que estos pacientes sufren estimula el catabolismo de la valina en el músculo, provocando su deplección y limitando así la síntesis proteica. La corrección de la acidosis corrige y previene estos procesos. Por ello el control del equilibrio ácido-base es uno de los grandes objetivos del tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica terminal, a pesar de que en ocasiones es relegado a un lugar secundario⁴¹. Dentro de la compleja interrelación entre la dosis de diálisis, la ingesta proteica y el estado ácido-base el incremento en los niveles de bicarbonato plasmático prediálisis observado en nuestro estudio se podría relacionar con la mayor eficacia dialítica obtenida con el PAN-DX.

La amiloidosis asociada a la diálisis constituye un problema de creciente importancia entre los pacientes tratados con técnicas de depuración extrarrenal, y especialmente hemodiálisis. La β_2 -microglobulina es el constituyente proteico principal de este tipo de amiloidosis. Desde hace una década se ha especulado con el papel que las membranas pueden jugar en el desarrollo de esta patología. La mayor biocompatibilidad y capacidad de depuración de la β_2 -microglobulina por las membranas sintéticas pueden determinar el retardo en la aparición de esta patología entre los enfermos tratados con

dichas membranas^{42,43}. Nuestros datos confirman el significativo incremento de la eliminación de la β_2 -microglobulina con el dializador PAN-DX, evidenciándose una llamativa, precoz y progresiva disminución en los niveles séricos de esta sustancia, como sucede con membranas similares^{5,44}. Es probable, tal y como han demostrado otros autores, que la reducción mantenida de los niveles de β_2 -microglobulina determinada por estas membranas permita enlentecer el desarrollo de las lesiones propias de esta entidad, de las cuales la más típica es el síndrome del túnel del carpo⁴⁵.

En conclusión, vemos cómo las membranas sintéticas, y en concreto el PAN-DX son capaces por sí mismas de incrementar la eficacia de la diálisis, aumentar la eliminación de β_2 -microglobulina, mantener el equilibrio ácido-base y mejorar en un corto período de tiempo el estado nutricional de nuestros enfermos. Son necesarios más estudios que demuestren cómo todo ello nos lleva a disminuir la morbimortalidad de los pacientes sometidos a hemodiálisis, objetivo fundamental de este tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Aljama P, Amate JM, Conde JL: Criterios de clasificación de membranas. *Nefrología* XVI (Supl. 4): 50-63, 1996.
2. Aljama P: Introducción: Biocompatibilidad. *Nefrología* VII (Supl. 3): 11-12, 1987.
3. Valderrábano F: Nutrición y calidad de hemodiálisis. *Nefrología* XIV (Supl. 29): 2-13, 1994.
4. Bergström J, Alvestrand A, Gutiérrez A: Membrane selection and muscle protein catabolism. *Nefrología* XIV (Supl. 2): 89-94, 1994.
5. Bustamante R, Aguirre J, Bustamante A, Palencia A, Briso-Montiano JM: Biocompatibilidad de las membranas de diálisis. Efecto sobre la beta-2-microglobulina y activación del complemento. *Nefrología* VII (Supl. 3): 121-125, 1987.
6. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15: 458-482, 1990.
7. Capelli JP, Kushner H, Camiscioli T, Chen SM, Stuccio-White NM: Factors affecting survival of hemodialysis patients utilizing urea kinetic modeling. *Am J Nephrol* 12: 212-223, 1992.
8. Lowrie EG, Lew ML, Huang WH: Race and diabetes as death risk predictors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 42 (Supl. 38): S22-S31, 1992.
9. Brunner FP, Selwood NH (EDTA Registration Committee): Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 42 (Supl. 38): S4-S15, 1992.
10. Blegg CH: The USRDS and the case-mix severity study. *Am J Kidney Dis* 21: 106-108, 1993.
11. Iseki K, Kawazoe N, Osawa A, Fukiyama K: Survival analysis patients in Okinawa, Japan (1971-1990). *Kidney Int* 43: 404-409, 1993.
12. Pérez-García R, González R, Lago M, Anaya F, García de Vinueza MS, Valderrábano F: Factores con valor pronóstico de morbimortalidad en hemodiálisis. *Nefrología* XIV (Supl. 2): 80-88, 1994.

13. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA: Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 24 (Supl. 16): S199-S203, 1983.
14. Marcén R, Teruel JL, De la Cal MA, Gámez C, and the Spanish Cooperative Study of Nutrition in Hemodialysis: The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2324-2331, 1997.
15. Sklar AH, Riesenber LA, Silver AK, Ahmed W, Ali A: Post-dialysis fatigue. *Am J Kidney Dis* 28: 732-736, 1996.
16. Levin NW, Zasuwa G: Relationship between dialyser type and signs and symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 8 (Supl. 2): 30-33, 1993.
17. Sombolos K, Tsitamidou Z, Kyriazis G, Karagianni A, Kantapoulou M, Progia E: Clinical evaluation of four different high flux hemodialyzers under conventional conditions in vivo. *Am J Nephrol* 17: 406-412, 1997.
18. Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28: 526-534, 1985.
19. Bilbrey GL, Cohen TL: Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dialysis & Transplantation* 18: 660-700, 1988.
20. Hakim RM: Assessing the adequacy of dialysis. *Kidney Int* 37: 822-832, 1990.
21. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot Ch, Terrat JC, Vanel T, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1291, 1992.
22. Chanard J, Brunois JP, Melin JP, Lavaud S, Toupance O: Long term results of dialysis therapy with a high permeable membrane. *Artif Organs* 6: 262-266, 1982.
23. Hornberger JC, Chernenow 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.
24. Hakim RH, Wingard RL, Parker RA: Effect of dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331: 1338-1342, 1994.
25. Daugirdas JT: The possible effects of dialyzer membrane on morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supl. 2): 145-149, 1994.
26. 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.
27. Kopple JD: Nutritional status as predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO Journal* 43: 246-250, 1997.
28. Hermann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL: Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. *Arch Intern Med* 152: 125-130, 1992.
29. Ikizler TA, Hakim RM: Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50: 343-357, 1996.
30. EDTA-ERA Registry Report: Factors influencing anaemia in dialysis patients. A special survey by the EDTA-ERA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 8: 585-589, 1993.
31. Villaverde M, Pérez García R, Verde E, López Gómez JM, Jofré R, Junco E, Luño J: La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología* XIX: 161-167, 1999.
32. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response of erythropoietin in patient with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 334: 420-425, 1997.
33. Lindsay RM, Spanner E: A hypothesis: the protein catabolic rate is dependent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. *Am J Kidney Dis* 13: 382-389, 1989.
34. Lindsay RM: The influence of dialysis prescription and nutritional status on outcome of dialysis patients. *Nefrología* XIV (Supl. 2): 25-30, 1994.
35. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K: Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44: 115-119, 1993.
36. Lindsay RM, Spanner EA, Heidelberg P, Lindsay S, LeFebvre JM: The influence of dialysis membrane upon protein catabolic rate. *ASAIO Transactions* 37: M134-M135, 1991.
37. Lindsay RM, Bergström J: Membrane biocompatibility and nutrition in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supl. 2): 150-155, 1994.
38. Martín de Francisco AL: Valoración clínica de las diferentes categorías de membranas. *Nefrología* XVI (Supl. 4): 64-72, 1996.
39. Jenkins D, Burton PR, Bennet SE, Baker F, Walls J: The metabolic consequences of the correction of acidosis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 4: 92-95, 1989.
40. Bergström J, Alvestrand A, Furst P: Plasma and muscle free amino acids in maintenance hemodialysis patients without protein malnutrition. *Kidney Int* 38: 1081-114, 1990.
41. Pérez García R, López Gómez JM, Jofré R, Junco E: Necesidad del control individual del balance ácido-base en hemodiálisis. *Nefrología* XVI: 272-274, 1996.
42. Zaoui PM, Stone WJ, Hakim RM: Effects of dialysis membranes on β_2 -microglobulin production and cellular expression. *Kidney Int* 38: 962-968, 1990.
43. Hakim RM: Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 44: 484-494, 1993.
44. DeFranco P, Farrell J, Gellens M, Bastani B: Serum β_2 -microglobulin levels in patients chronically dialyzed with CA-210 versus CT-190 dialysis membranes. *Am J Nephrol* 18: 16-20, 1998.
45. Van Yperesle CV: β_2 -microglobulin amyloidosis: effect of ESRD treatment modality and dialysis membrane type. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 2): 147-149, 1996.