

Diálisis y biocompatibilidad

EVA LLOBERAS
CHRISTIAN PONS

Para la elección de un hemodializador se tienen en cuenta una serie de características del mismo tales como la permeabilidad hidráulica, la permeabilidad a solutos de diferentes pesos moleculares (o aclaramientos), el volumen de cebado estático y dinámico, el volumen de sangre residual, la geometría interna y externa del filtro o la resistencia interna al flujo.

Sin embargo pocas veces se tiene en consideración una característica de la membrana que es de gran importancia: la

BIOCOMPATIBILIDAD

Por biocompatibilidad se entiende la tolerancia del organismo al ser puesto en contacto con un cuerpo extraño (o prótesis). En el caso de la hemodiálisis extracorpórea este contacto se establece entre la circulación extracorpórea de la sangre por el circuito externo y principalmente a nivel del hemodializador, ya que este representa la parte fundamental no sólo funcionalmente sino también en cuanto a mayor superficie de contacto¹.

Esta circulación extracorpórea de la sangre afecta a sus elementos formes en 3 sentidos:

- biológicamente
- químicamente
- mecánicamente

Los dos primeros, debido directamente al contacto de las células sanguíneas con superficies extrañas no-biológicas, o indirectamente por reacción del plasma o componentes sanguíneos que transmiten el mensaje de contacto con la superficie extraña. En cuanto a la afectación mecánica se debe a la circulación extracorpórea en sí misma.

La sangre es una suspensión de elementos celulares en un líquido que es el plasma sanguíneo. La integridad del tejido plasmático se mantiene por varios factores:

a) la integridad de los vasos sanguíneos, que condicionan, por el mantenimiento de la carga eléctrica negativa del endotelio, la repulsión electrostática de las células y las proteínas procoagulantes (ej. fibrinogeno).

b) integridad de los elementos celulares.

c) movimiento laminar continuo.

d) equilibrio entre los factores plasmáticos anticoagulantes y procoagulantes.

Con la circulación extracorpórea de la sangre a través del hemodializador, el primer punto ya se ve alterado en muchos de los casos, ya que la mayoría de las membranas son eléctricamente neutras, lo que conlleva las consiguientes modificaciones en los puntos b y d. En el caso de membranas aniónicas (tipo AN-69, copolímero de poliacrilonitrilo y metilsulfonato de sodio) esta carga eléctrica negativa de los vasos sanguíneos, se conserva.

En cuanto al punto c se tendrá que tener en cuenta la geometría general del hemodializador, así como de las líneas sanguíneas y aguja de fístula.

Son de todos conocidas las variaciones que tienen lugar durante la diálisis a nivel de leucocitos, plaquetas y complemento, y también las más recientemente detectadas a nivel de prostaglandinas e interleukinas. Todas estas variaciones, así como los depósitos formados sobre

las membranas, serán tratados punto por punto a lo largo del presente artículo.

ALTERACION DE LOS LEUCOCITOS

La hemodiálisis se asocia con una caída brusca; aunque transitoria, en el número de leucocitos. Esta caída tiene lugar entre los 10 y los 30 primeros minutos de la diálisis, y la recuperación a niveles predialíticos ocurre durante la 1.^a hora.

La primera descripción de esta leucopenia durante la diálisis la dieron Kaplow y Goffinet³, responsabilizando de dicho fenómeno al dializador. Esta observación fue confirmada posteriormente por Shin y col.⁴

En un primer tiempo se pensó que esta caída de los leucocitos, se debía a la formación de una película sobre la membrana del filtro constituida por depósitos proteicos y trombos leuco-plaquetarios. Pero esta suposición fue desestimada al comprobarse que había una secuestación de los leucocitos a nivel de capilares pulmonares⁶, que es lo que provocaba la leucopenia en estos primeros minutos de la sesión de diálisis. Esta secuestación provoca un aumento de la presión en la arteria pulmonar disminuyendo la capacidad de difusión. Shin indicó que es el contacto con la membrana de hemodiálisis el que induce este atrapamiento pulmonar y la consecuente leucopenia.

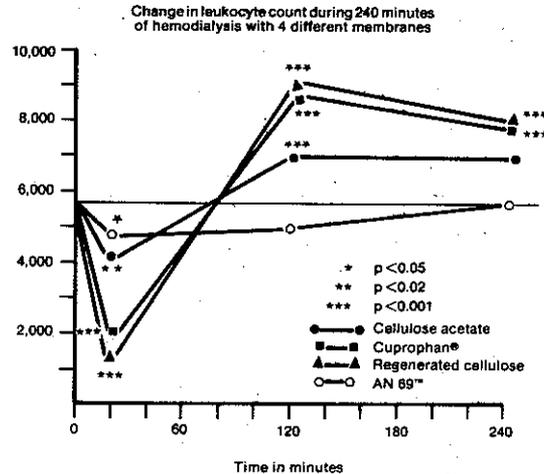
Como podremos ver posteriormente durante la sesión de diálisis también hay una activación del complemento, que en principio se creyó que podría ser la causante de este descenso de número de leucocitos por inducir la agregación de los mismos.

Diferentes estudios, entre ellos el de Jacob y col. en 1980⁸, sobre la leucopenia han llegado a confirmar lo que Aljama y col.⁵ demostraron, y es que las membranas de tipo celulósico producen una leucopenia mu-

cho más marcada, que la observada en las membranas no-celulósicas (fig. 1).

En cuanto a la posible relación entre esta leucopenia y la hipoxemia que tiene lugar en toda hemodiálisis

Acute leukopenia



JACOB et al. (8) 1980

Figura 1

Como puede verse hay además un aumento del número de leucocitos por encima del nivel predialítico en el caso de las membranas de tipo celulósico, debido a una activación compensadora de la médula ósea, que no tiene lugar con el poliacrilonitrilo.

convencional; Aljama y col.⁷ realizaron un completo estudio en el que demostraron la independencia entre los dos fenómenos. Como puede verse en la fig. 2 durante la diálisis con cuprofano se observó hipoxemia y leucopenia significativas; pero al utilizar AN-69 Fig. 3) se comprobó

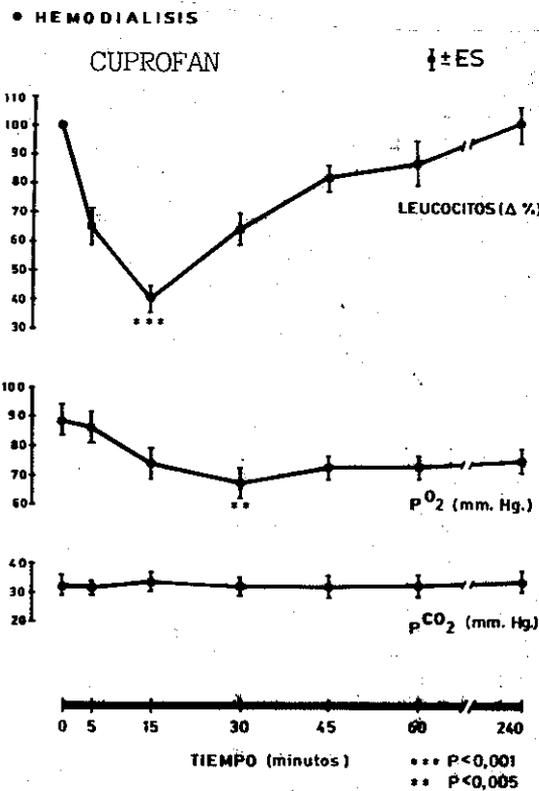


Figura 2

HIPOXEMIA Y LEUCOPENIA

● HEMODIALISIS

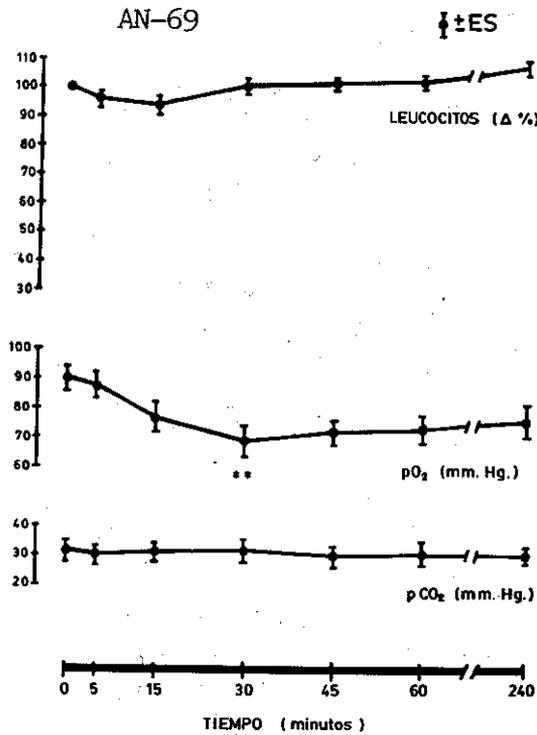


Figura 3

** p<0,005

que había hipoxemia sin variación en el número de leucocitos. Por otro lado en ensayos realizados con ultrafiltración aislada, por lo tanto excluyendo la influencia del líquido de diálisis, se vio que con cuprofan había leucopenia sin hipoxemia (fig. 4). Durante la hemodiálisis se demostraron unas amplias diferencias de pCO₂ entre las líneas arteriales y venosa. Esto se debe al paso de CO₂ a través de la membrana del dializador, que provoca para contrarrestar dicha pérdida, un mecanismo de hipoventilación refleja pulmonar que secundariamente induciría hipoxemia.

Estos estudios llevaron a la conclusión de que la leucopenia era dependiente de la naturaleza de la membrana, mientras que la hipoxemia dependía principalmente del líquido de diálisis.

Sin embargo, el secuestro leucocitario a nivel de capilares pulmonares tiene sus repercusiones:

Se ha detectado en el caso de las membranas de tipo celulósico un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) que es máximo a los 15' de empezada la diálisis, tiempo que coincide como hemos visto con el momento de máxima leucopenia. Esta variación de la PAP vemos que no tiene lugar con la membrana de poliacrilonitrilo³⁴ (fig. 5).

Por otro lado, también se ha visto debido al secuestro de los leucocitos a nivel pulmonar, una disminución de la capacidad de difusión en el caso de las membranas celulósicas³⁵ (fig. 6).

Esto no sólo va a repercutir en una perturbación de los intercambios gaseosos en los pulmones, sino que

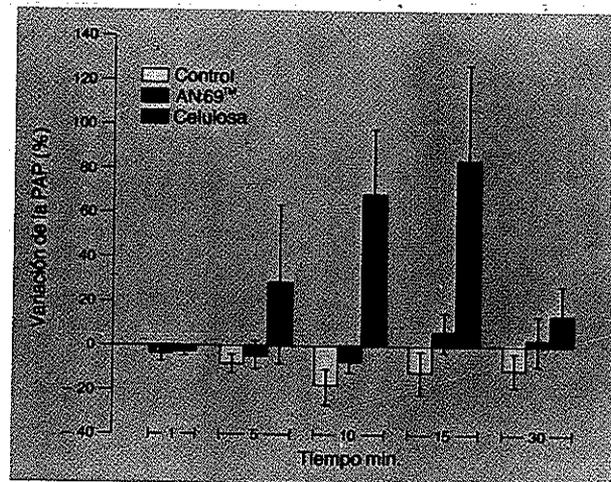
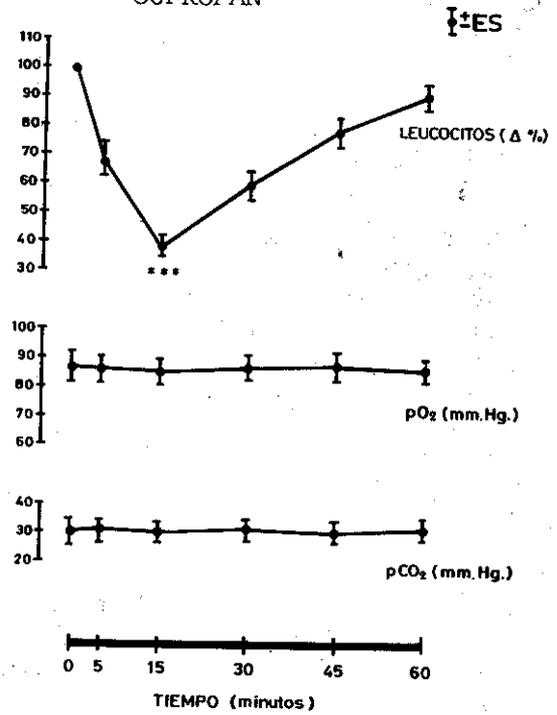


Figura 5

● ULTRAFILTRACION

CUPROFAN



*** p<0,001

Figura 4

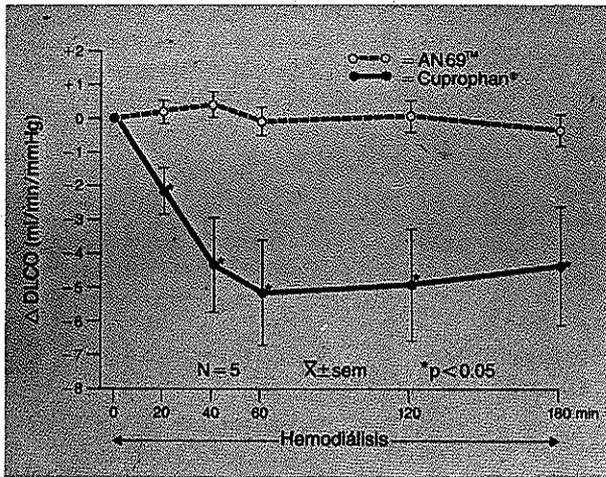


Figura 6

sis. Los niveles normales se recuperan a los 60'. Pero MacGregor sólo utilizó membranas de cuprofan. Aljama y col. corroboraron este estudio y lo ampliaron ensayando con AN-69. Con esta última membrana no se producen variaciones significativas de la adhesividad leucocitaria durante la hemodiálisis. Todo esto llevó a decir que leucopenia/incremento de la adhesividad leucocitaria/marginación son fenómenos con relación causa-efecto (ver fig. 8 y 9).

Losito y col.⁹ demostraron que junto a la variación en el número de

también va a constituir una sobrecarga significativa para el corazón derecho. Si tenemos en cuenta que el 60% de las muertes de los pacientes urémicos se deben a problemas cardiovasculares, veremos que este problema debe ser considerado con atención especial.

Cabe destacar que en un trabajo realizado por Shin y col.⁴ en 1980 en el que se comprobaba la neutropenia durante la hemodiálisis con diferentes membranas, celulosa regenerada, cuprofan, PMMA, etilvinilalcohol (EVAL), acetato de celulosa y AN-69, fue esta última la que dio una menor neutropenia (fig. 7). MacGregor en 1977 demostró que el momento de máxima leucopenia coincide con la máxima adhesividad de los leucocitos. Este incremento de la adhesividad era máximo a los 15 minutos del comienzo de la hemodiálisis.

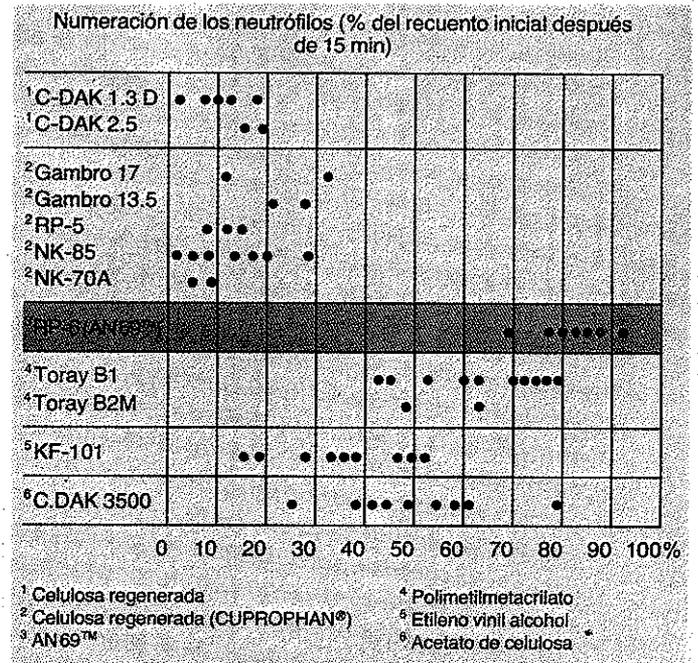


Figura 7

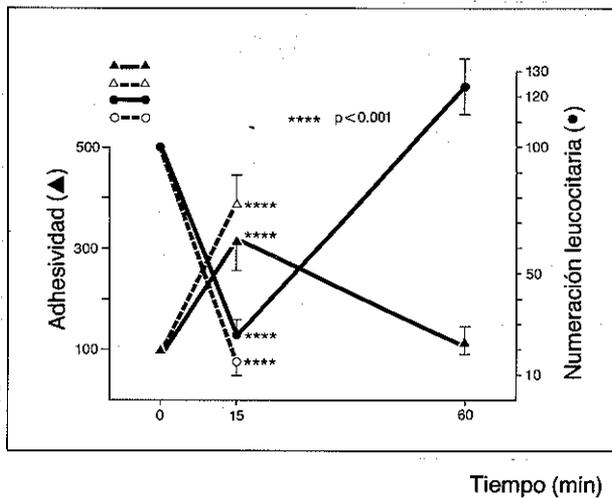


Figura 8

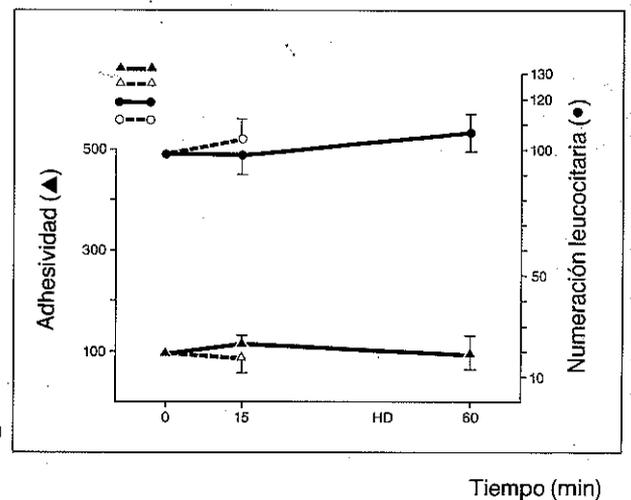


Figura 9

los leucocitos también había una variación en las características de los mismos. Así comparando una membrana celulósica y una no-celulósica se vio que en la primera había a los 20' del comienzo de la diálisis un aumento del índice quimiotáctico de los leucocitos, así como una reducción (del 39%) de la movilidad espontánea y una reducción del 14% del movimiento direccional. Sin embargo con la membrana no-celulósica a los 20' se vio un ligero aumento de los movimientos espontáneo y direccional de los leucocitos (ver fig. 10). Un reciente estudio de micros-

PLAQUETAS

Quizá la manifestación más común de bioincompatibilidad sea la capacidad de una superficie extraña para iniciar una coagulación. Una membrana verdaderamente biocompatible no debería desencadenar la activación del factor de Hageman o modificar las plaquetas.

Las plaquetas son elementos celulares anucleados de la sangre, de gran importancia dado su papel esencial en los mecanismos de la hemostasia y la coagulación. En el paciente urémico se han observado frecuentemente alteraciones de la función plaquetaria como son la disminución de la agregabilidad y el aumento del tiempo de hemostasia.

A pesar de que las perturbaciones metabólicas propias de la enfermedad urémica son parcialmente responsables, por diferentes trabajos se ha evidenciado que un factor determinante de estas alteraciones es la interacción repetitiva entre las plaquetas y la membrana.

Cuando las plaquetas entran en contacto con la membrana son activadas y esto provoca la liberación de factores plaquetarios. Una forma de medir el grado de activación de las plaquetas es calculando la tasa de β tromboglobulina (β TG) que es una proteína plaquetaria (Pm = 3.600) presente en los gránulos α de las plaquetas.

La activación plaquetaria en el paciente dializado se hace evidente al medir la tasa de β TG, ya que si en el paciente urémico no dializado es de 50 ng/ml en el paciente dializado aumenta hasta 160 ng/ml.

Adler y col.¹⁵ observaron diferencias sensibles en la evolución en la tasa de β TG de los enfermos en hemodiálisis con membrana celulósica (CDAK 2,5 y CF 1.500) que se ponían a continuación en diálisis con una membrana no-celulósica. Tras el período de estudio se vio que los pacientes presentaban una tasa predialítica mucho más baja (de 163 ng/ml a 120 ng/ml) al ser puestos en diálisis con Poliacrilonitrilo (fig. 11).

En diálisis con membrana celulósica la tasa de β TG aumenta (163 a 191) durante la 1.^a hora de diálisis, y luego se estabiliza (191-188).

Mientras que con Poliacrilonitrilo durante la 1.^a hora la tasa disminuye ostensiblemente (120 a 107) y se mantiene durante el resto del tratamiento (107 a 94).

Este estudio indica una menor liberación de β TG durante el tratamiento con poliacrilonitrilo así como probablemente una eliminación (gracias a la permeabilidad por convección) de formas polipeptídicas de Pm alrededor de 6.000.

La activación de las plaquetas desde su puesta en contacto con la membrana de diálisis queda eviden-

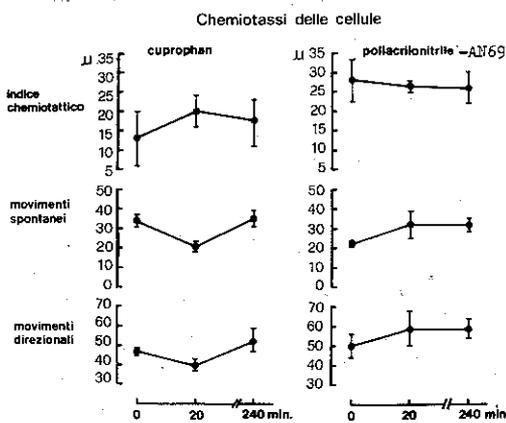


Figura 10

cia electrónica ha mostrado que los leucocitos expuestos a la acción del complemento activado sufren unas variaciones en la membrana celular con una asociada aparición de pseudópodos. Esta situación podría hacer que los leucocitos se volvieran más rígidos y dificultar su paso a través de los poros.

Por último indicar que en recientes estudios se ha visto una mayor incidencia de eosinofilia en pacientes dializados con cuprofano que en la población normal. Pero aún no se han realizado estudios comparativos con otras membranas, lo cuál sería de gran interés pues también podría ser una forma de cuantificación de la biocompatibilidad.

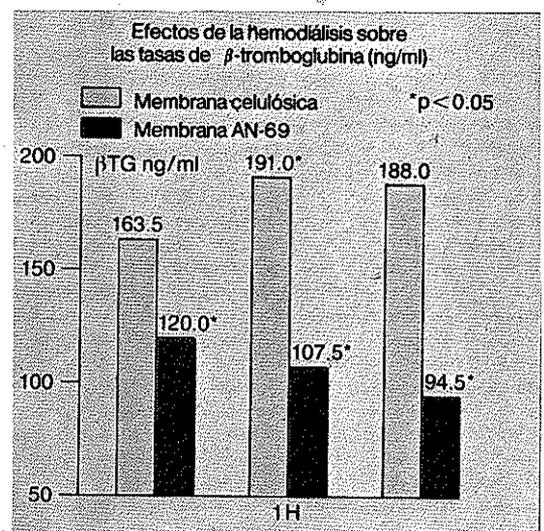


Figura 11

ciada también en diversos artículos (Berretini¹⁶, Jacob⁸) por la disminución en el recuento plaquetario durante los primeros 30 minutos de la diálisis (ver fig. 12). Esta trombopenia no tiene lugar cuando se utiliza la membrana de poliacrilonitrilo.

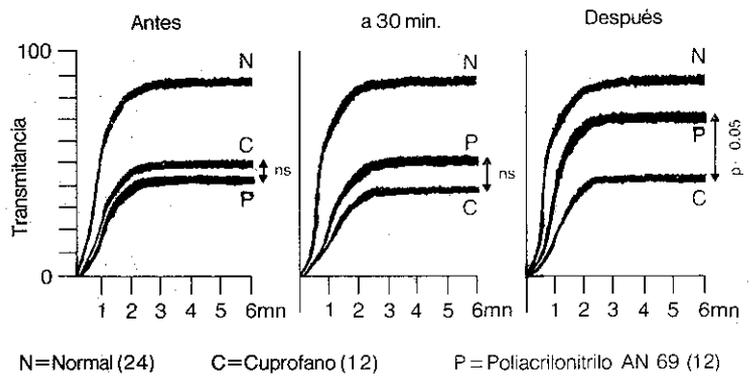
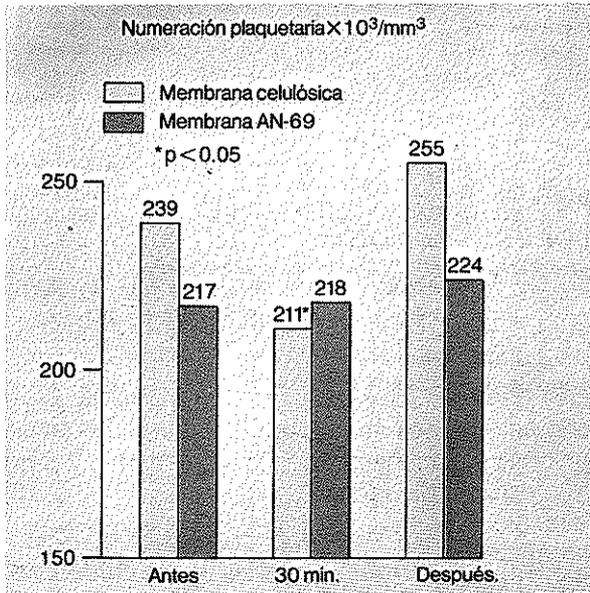


Figura 13

Figura 12

Otro trabajo que viene a corroborar también lo dicho anteriormente es el de Vicks y col.¹⁷. En dicho estudio un paciente que durante el período de control (en diálisis peritoneal) presentaba un recuento de plaquetas normal, al pasarlo a hemodiálisis con celulosa regenerada tiende a un descenso en su número de plaquetas, a pesar de realizarle una serie de transfusiones.

Otro parámetro a destacar es la agregabilidad plaquetaria. En los pacientes sometidos a diálisis, ésta se ve fuertemente disminuida. Berretini y col.¹⁶ comparando las membranas de cuprofan y de poliacrilonitrilo vieron que mientras que con la primera la agregabilidad continuaba baja, con el tratamiento con poliacrilonitrilo esta función plaquetaria demostraba una clara tendencia a la normalización (ver fig. 13).

La reducción de la adhesividad es una de las alteraciones principales de la función plaquetaria, la cual se traduce por perturbaciones de la hemostasia en numerosos pacientes

en hemodiálisis. Pusineri y col.¹⁸ han estudiado este fenómeno y observaron que pacientes dializados con membrana de cuprofan con adhesividad reducida, mejoraban claramente al pasar a diálisis con poliacrilonitrilo (fig. 14).

Posteriormente Sánchez Casajus y col.¹⁹ llegaron a las mismas con-

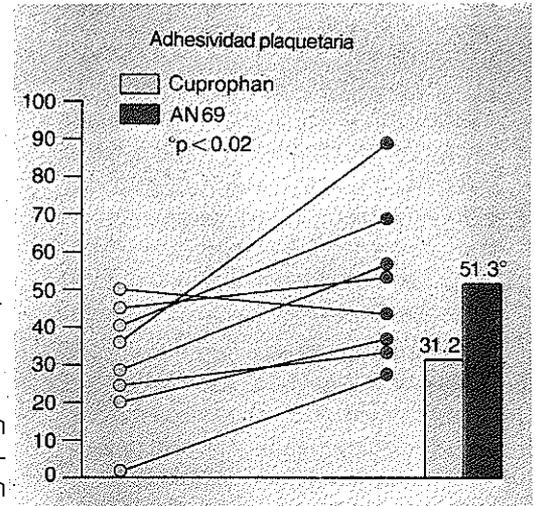


Figura 14

clusiones. En este mismo trabajo, Pusineri comprobó que a la vez había una evidente reducción del tiempo de hemorragia (fig. 15).

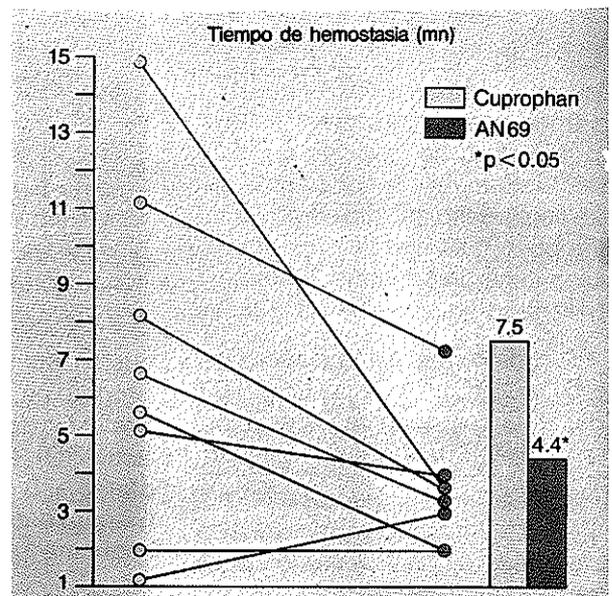


Figura 15

Esta mejora es de gran importancia, ya que un tiempo de hemorragia aumentado es una fuente frecuente de complicaciones por hemorragias en los puntos de punción o por hemorragias gastrointestinales difusas.

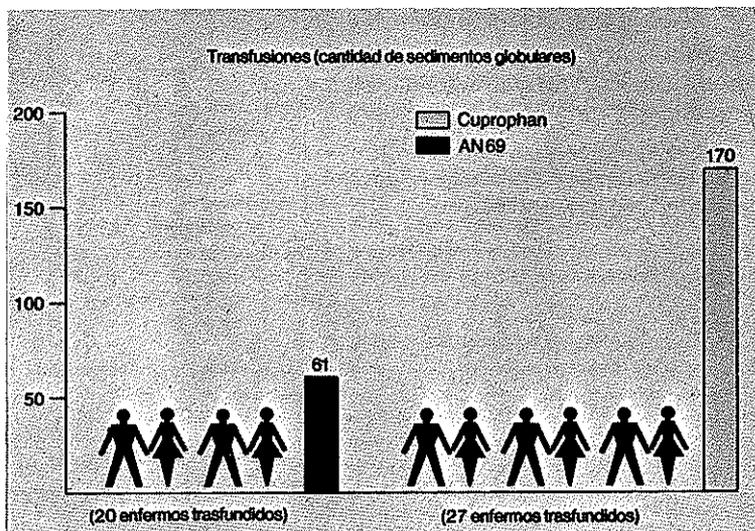
Por último, indicar que Melin y colb²⁰. en un amplio estudio realizado durante cinco años con unos 100 pacientes y 40.000 sesiones (20.000 cuprofano y 20.000 poliacrilonitrilo) comprobaron una importante disminución en las necesidades de transfusión en los pacientes con AN-69 (fig. 16).

Todos estos trabajos hacen razonable pensar que la mejoría en la biocompatibilidad esté relacionada con la estructura aniónica de las membranas.

COMPLEMENTO

Durante la diálisis se ha comprobado que hay una activación del complemento. El sistema complemento consta de una serie de proteínas que actúan secuencialmente en cascada y con amplificación.

Figura 16



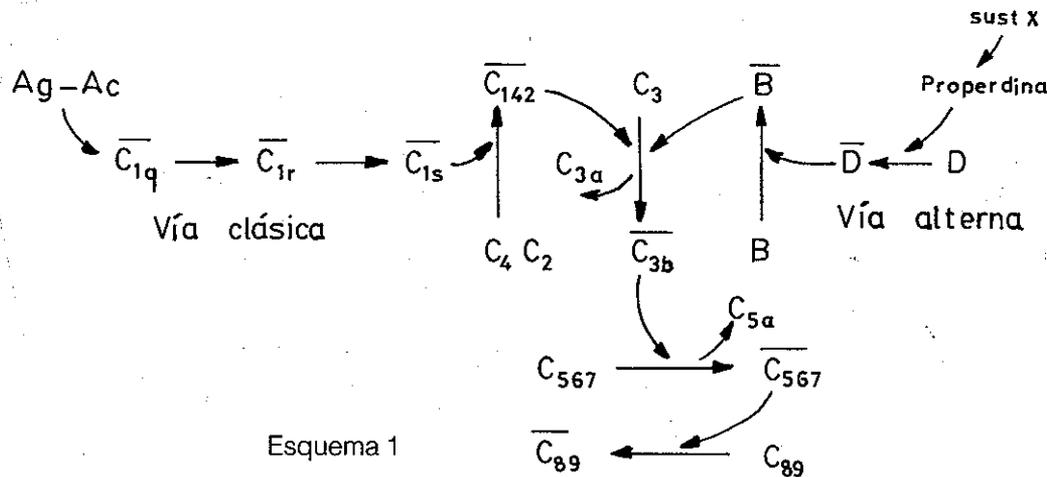
– La vía clásica: es preciso que haya una reacción antígeno-anticuerpo. El complejo antig-antic. activa entonces al primer compuesto que es el C1q, éste al C1r, etc. (ver esquema 1). Las vías convergen en un punto que es el paso de C3 a C3b activo (C3b).

– La vía alterna: las sustancias que la pueden activar son muy variables (veneno de serpiente...). Estas

En toda esta cadena de activaciones vemos que se liberan las fracciones C3a y C5a que tienen 2 propiedades:

– Actividad quimiotáctica: estos fragmentos tienen la propiedad de atraer macrófagos y microfagos.

– Actividad anafiláctica: capacidad de estas fracciones de fijarse a los mastocitos, provocar su desgranulación e inducir así la liberación



Esquema 1

Estas proteínas están numeradas de C1 a C9 (C1 C4 C2 C3 C5 C6 C7 C8 C9). El componente C1 está formado por 3 unidades proteicas: C1q, C1r y C1s.

El complemento está relacionado con fenómenos de inmunidad y puede ser activado por 2 vías:

sustancias X van a actuar sobre la properdina (proteína) que actúa sobre el factor D pasándolo a factor D activo (D-bar), el cual se une al factor B dando el B activo (B-bar) que se une al C3 para dar el C3b activo (C3b) (ver esquema 1).

de sustancias tipo histamina, serotonina, etc.

En 1979, Aljama y col.²² compararon la activación del complemento con membranas de cuprofano, policarbonato y poliacrilonitrilo. Para su determinación midieron CH50, fac-

tor B, C3 y C4. Las membranas no-celulósicas fueron las que mostraron una menor activación del complemento.

Posteriores trabajos de Jacob y col.¹⁸ o de Ludgin y col.²³ dan resultados no demasiados claros, que no son fidedignos por utilizar técnicas de ensayo poco sensibles.

En sus trabajos Craddock y col.²⁷ relacionaron la activación del complemento por la vía alterna y la liberación de anafilotoxinas C5a con el secuestro de leucocitos a nivel pulmonar.

El reciente desarrollo de las técnicas de radioinmunoensayo (RIA), han permitido que por un lado Chenoweth y col.²⁴ y por el otro Hender-

Por su parte, Henderson y col.²¹ observaron una inmediata y clara activación del complemento, cuantificada a través de la detección por radioinmunoensayo (RIA) de las anafilotoxinas C3a y C5a en el caso de la membrana de cuprofano. Los niveles de plasma venoso 2 minutos después del comienzo de la diálisis ya estaban 4 veces por encima del nivel basal, y a los 15 minutos 15 veces por encima.

Estos niveles descendían luego paulatinamente pero al final de la diálisis aún estaban 2 ó 3 veces por encima de los basales. En cuanto a la fracción C5a estaba menos aumentada probablemente por el hecho de que se fija sobre los leucocitos (ver figura 17).

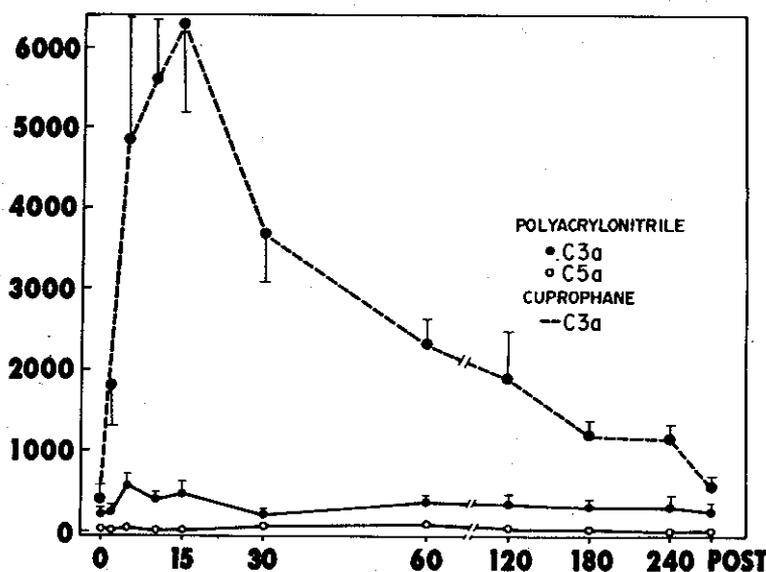


Figura 17

son y col. demostraran una vez más las importantes diferencias de biocompatibilidad (usando el sistema complemento como parámetro) entre las membranas de cuprofano y poliacrilonitrilo. Chenoweth vio que mientras con el cuprofano había una activación masiva de la vía alterna del sistema complemento (indicada por los elevados niveles de C3a y la ausencia de elevación en los de C4a del plasma), con el AN-69 habían unos cambios mínimos respecto a los niveles basales.

Analizando las muestras antes y después de su paso por dializador de cuprofano, se demostró que la activación se producía al paso por éste.

Por el contrario, no se observó o fue mínima la activación del complemento cuando se utilizó la membrana de poliacrilonitrilo.

Henderson precisa que la fracción activada representa en todos los casos una parte muy pequeña

del sistema complemento y por lo tanto los autores que no observan diferencias entre las membranas es que no han sabido dosificar esta fracción activada.

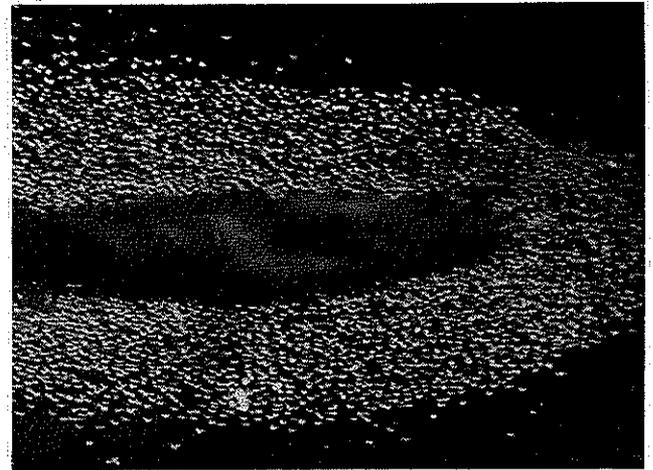
Esto explicaría los contradictorios resultados de algunos trabajos sobre la activación del sistema complemento.

Por último, se puede postular que la mayor incidencia de hipotensión en hemodiálisis con cuprofano (25%) respecto a la hemofiltración (11%) en la que se utilizan membranas de mayor biocompatibilidad, esté relacionada con el aumento de la liberación de anafilotoxinas en la diálisis con cuprofano^{25,26}. Como ya hemos indicado antes, las anafilotoxinas tienen un efecto en la microvascularidad por la liberación de histamina por los mastocitos, aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación y la contracción del músculo liso.

Cabe destacar, la relación directa que observó Chenoweth entre el aumento en los niveles de C3a tras circulación extracorpórea cardiopulmonar y la mayor morbilidad post operatoria en los pacientes sometidos a una operación a corazón abierto.

DEPOSITOS SOBRE LAS MEMBRANAS

Durante la hemodiálisis se sabe que se forma sobre la membrana del filtro un depósito de proteínas que es el llamado «protein-cake». Se ha hablado de que las diferencias existentes, que ya hemos tratado anteriormente, entre membranas celulósicas y no-celulósicas, podrían deberse en parte a que las no-celulósicas tienden a ser hidrofóbicas, mientras que las celulósicas son fuertemente hidrófilas. Esta diferencia afectaría a la adsorción de las proteínas sobre la interfase sanguínea de la membrana¹¹ y este factor podría contribuir a la diferencia observada entre ambas membranas.



En el trabajo realizado por Barré y Chang¹² pudieron observar gracias al microscopio electrónico la existencia de depósitos formados por plaquetas, fibrina y glóbulos blancos (ver fotos), que recubrían un 30% de la membrana de cuprofano, principalmente alrededor de las estructuras de soporte de la membrana. La presencia de residuos en estas áreas hizo suponer que en estas zonas podría haber una considerable turbulencia del flujo sanguíneo. En estas zonas recubiertas por los residuos, el transporte difusivo o convectivo de los solutos se vería dificultado.

En este mismo estudio se comprobó que con la membrana de AN-69 los depósitos sobre la superficie de la membrana eran inferiores al 5%. Confirmaron pues la mayor compatibilidad de esta última membrana.

Como indican también Torrente y col.¹³ el carácter aniónico de la membrana haría que se pareciera más al glomérulo y favorecería una mayor tendencia a la polarización de las proteínas sobre la membrana.

Durante la hemofiltración el problema del «protein-cake» se ve agravado debido a que con la ultrafiltración aún se adsorbe una capa mayor de proteínas. Los aclaramientos para las distintas sustancias en la hemofiltración dependen de dos parámetros: la ultrafiltración y el

coeficiente de transmitancia para cada soluto.

Esta velocidad es decreciente a lo largo de la hemofiltración por el fenómeno de la polarización de las proteínas en la membrana (protein-

teínas podía aumentar la retención de insulina por reducir el radio del poro de la membrana, más que por desarrollar una segunda «membrana» dinámica diferencial de proteínas polarizadas.

TABLA 1

	In vitro / salino	In vivo	Descenso (%)
HOSPAL - AN-69	0,84 ± 0,01	0,81 ± 0,03	3,6%
ASAHI - PAN-15	0,94 ± 0,09	0,13 ± 0,05	86,2%
AMICON - XP-50	0,97 ± 0,04	0,41 ± 0,10	57,7%

cake), por lo que el aclaramiento también decrece con el tiempo.

La ultrafiltración se ve pues limitada por la concentración de la capa de proteínas que se forman junto a la membrana. Henderson¹⁴ en un trabajo en el que comparó los coeficientes de transmitancia para la insulina in vivo e in vitro para 3 membranas de alta permeabilidad, AN-69, PAN-15 y AMICON-XP-50 (ver tabla 1), pudo comprobar que mientras las 3 membranas tenían unos coeficientes similares in vitro, in vivo habían grandes diferencias. Así, en las membranas PAN-15 y AMICON-XP-50 había una obturación importante de la membrana que reducía las características de depuración, mientras que con la primera sólo descendía el valor del coeficiente de transmitancia en un 3,6%. Henderson postuló que la capa de pro-

PROSTAGLANDINAS

Hay un solo trabajo referente al estudio de las prostaglandinas durante la hemodiálisis, en el cual se compara una membrana celulósica y una de poliacrilonitrilo.

En dicho estudio, G. Schmitt y col.¹⁰, investigaron el efecto de la hemodiálisis en los niveles plasmáticos de PGE. Como todo el mundo sabe, la PGE es un vasodilatador natural por lo que se pensó en su posible relación con la hipotensión que en ocasiones tiene lugar durante la sesión de diálisis. Se comprobó, en ambos casos, que en un primer momento hay un incremento de 2 a 3 veces su valor inicial en los niveles de PGE. Sin embargo se observa que a los 30' en el caso de la membrana celulósica hay una diferencia

positiva entre los niveles venoso y arterial (332 pg/ml), mientras que con poliacrilonitrilo no varía o en todo caso esta variación es mínima. Schmitt indica que dado el Pm de la PGE (354), puede deberse a una característica intrínseca de la hemodiálisis con AN-69. Estos resultados sin llegar a clarificar demasiado nada, indican sin embargo que un factor modulador podría estar relacionado con el tipo de membrana utilizada para la hemodiálisis (fig. 18).

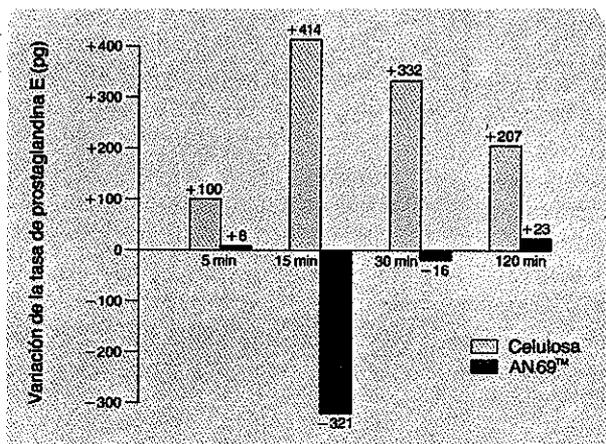


Figura 18

HIPOTESIS DE LA «INTERLEUKINA»

Es una hipótesis publicada en 1983, es decir que es muy reciente. Dinarello y col.²⁸ sugieren en su estudio que la exposición de la sangre a la membrana celulósica se traduce en la producción de «interleukina-1» (pirógeno-endógeno).

Esta «interleukina-1» es según ellos la causante de los parámetros clínicos de fiebre y shock que tienen lugar durante la diálisis, pero que sólo representarían «la punta del iceberg» respecto a las numerosas acciones de dicha «interleukina».

Dan 2 posibles mecanismos para la producción de esta «interleukina» durante la hemodiálisis:

1. Estimulación de los monocitos e inducción de liberación de «interleu-

kina-1» por adherirse la fracción C_{5a} a la superficie del monocito.

2. Estimulación de los monocitos que están adsorbidos sobre la parte sanguínea de la membrana de diálisis por pirógenos exógenos derivados del baño de diálisis, que estarían adsorbidos en la parte correspondiente al baño de diálisis de la membrana y orientados en la membrana por mecanismos de carga y flujo dinámico.

Desde que se activan los monocitos hasta que sintetizan y liberan la «interleukina-1» transcurren 3-4 horas, y este tiempo coincide con el de máxima incidencia de hipotensión sintomática.

La menor incidencia de hipotensión sintomática y la menor o nula elevación de temperatura corporal que tienen lugar durante la hemofiltración o la HD con membranas no celulósicas que como ya hemos visto son más biocompatibles, podría estar relacionada con la no liberación de «interleukina-1» durante estas técnicas, ya que como hemos visto cuando hemos tratado del complemento, las membranas no-celulósicas provocan una menor activación del mismo y por lo tanto, no se liberaría la fracción C_{5a} .

CONFORT DE DIALISIS

Una mayor biocompatibilidad debe lógicamente traducirse en una mejoría general del estado del paciente, es decir en su mayor confort de diálisis. Así pues un último parámetro para valorar la biocompatibilidad de una membrana sería observar la mayor o menor incidencia de trastornos clínicos durante el tratamiento de hemodiálisis. Hakim y col.²⁹ al realizar un estudio comparativo entre membranas celulósicas y no-celulósicas, observaron un significativo descenso de los síntomas de náusea, prurito, fatiga, vértigo e inquietud en los pacientes tratados con poliacrilonitrilo.

Chanard y col.²⁰ obtuvieron resultados paralelos (sólo 9,7% de complicaciones, frente a 15,8% con membrana celulósica), así como Aljama y Kerr³⁰ en un estudio comparativo que hicieron en 1978.

La intolerancia sobre todo durante el curso, pero también entre las sesiones de diálisis, que se refleja en náuseas, vómitos, hipotensiones, calambres musculares, etc., al pasarlos a un tratamiento con membrana no celulósica se ha visto que disminuye significativamente e incluso desaparece en pacientes que soportaban difícilmente las diálisis a causa de estos síntomas. Además, algunos pacientes se encuentran menos cansados al fin de la sesión y esto contribuye a una mejor rehabilitación social y a una mejoría de su capacidad de trabajo.

CARGA ELECTRICA DE LA MEMBRANA

Por todo lo visto hasta ahora es razonable pensar en la relación existente entre la biocompatibilidad y la carga eléctrica de una membrana. Respecto a la carga eléctrica como parámetro para determinar la hemocompatibilidad, Sawyer y col.^{31,32} postularon lo siguiente: «La mayor carga negativa de una superficie da mejores propiedades antitrombogénicas a dicha superficie».

Por otro lado, en 1979, Chang³³ sugirió que el problema del desarrollo de nuevas membranas que trabajaran de forma lo más parecida posible a los capilares glomerulares, debía orientarse hacia la preparación de membranas con poros cargados negativamente, ya que los capilares glomerulares también tienen esta carga negativa (las células epiteliales de la membrana glomerular son ricas en sialoproteínas de carga negativa).

CONCLUSION

Una buena tolerancia general, es decir, la ausencia de reacciones nefastas en el organismo, define la BIOCOMPATIBILIDAD de un material con el medio biológico con el que entra en contacto.

Debemos pensar que a pesar de que el material perfectamente biocompatible no existe, debemos buscar la membrana de mayor biocompatibilidad posible, pues es esencial el minimizar toda agresión biológica sobre el paciente. No podemos dejar de tener en cuenta las perturbaciones que pueden provocar a largo plazo las 150 diálisis anuales.

La biocompatibilidad de la membrana de diálisis será por lo tanto, como hemos visto, un importante parámetro a considerar en el momento de elección de una membrana, y por ello es actualmente una de las vías de investigación más importante.

BIBLIOGRAFIA

1. Buoncristiani, U.: «Introduzione Biocompatibilità». Atti dell'incontro Hospital sul poliacrilonitrile - AN-69: 57, 1980.
2. Schoeppe, W.: «Introduction». Bicompatibility in Hemodialysis. Ed: Baldamus, C.A.; Koch, K.M. y Schoeppe W.: 1983.
3. Kaplow, L.S. y Goffinet, J.A.: «Profound neutropenia during the

early phase of hemodialysis». J. Am. med. Ass., 208: 133, 1968.

4. Shin, J.; Matsuo, M.; Shinko, S.; Fujita, Y.; Inoue, S.; Sakai, R. y Nishioka, M.: «A study on hemodialysis leucopenia using various dialyzers». J. Dialysis 4, (1): 51, 1980.
5. Aljama, P.; Bird, P.A.E.; Ward, M.K.; Tanboga, H.; Sheridan, T.; Craig, H. y Kerr, D.N.S.: «Hemodialysis-induced leukopenia and activation of complement: Effects of different membranes». Proc. Eur. Dial Transpl. Assoc. 15: 144, 1978.
6. Toren, M.; Goffinet, J.A. y Kaplow, L.S.: «Pulmonary bed sequestration of neutrophils during hemodialysis». Blood, 36: 337, 1970.
7. Aljama, P.; Serrano, M.; González-Burdiel, L.; Moreno E.; Fernández, J.; Gómez, J.; Pérez, R.; Martín-Malo, A. y Sanz, R.: «Hipoxemia y leucopenia. Efectos independientes de la hemodiálisis convencional». Nefrología, Vol. 1, n.º 1: 35, 1981.
8. Jacob, A.; Gavellas, G.; Zarco, R.; Pérez, G.; Bourgoignie, J.J.: «Leukopenia, hypoxia and complement function with different haemodialysis membranes». Kidney inter. 18: 505, 1980.
9. Losito, A.; Cecchini, C. y Buoncristiani, U.: «Complemento serico e mobilità dei leucociti in pazienti trattati con diversi tipi di membrane dializzanti». Atti dell'incontro Hospital sul poliacrilonitrile - AN-69: 79, 1980.
10. Schmitt, G.; Tobin, M.; Matheson, J. y Flamenbaum, W.: «Prostaglandin E blood levels during hemodialysis. Comparison of cellulosic and polyacrilonitrile membranes». Kidney International, 19: 158, 1981.
11. Rubin, J.E.; Fani, K.; Friedman, E.A. y Berlyne, G.M.: «Use of fluorescent antisera (FAS) to identify blood components deposited on dialyzer membranes». Trans. Am. Soc. Artif. internal organs, 24: 471, 1978.
12. Barré, P.; Chang, T.M.S.; Goltzman, D.; Frezza, N. y Francoeur, R.: «A comparative In-vivo Study of Polyacrilonitrile and Cuprophane Filters in Hemodialysis». The First American AN-69 Membrane

Scientific Exchange. Atlantic City, New Jersey, 1982.

13. Torrente, J.; Naranjo, P.; Cruceyra, A.; Oliván, P. y Prats, D.: «Cinética de pequeños solutos en hemofiltración». Symposium AN-69. Palma de Mallorca, 1982.
14. Henderson, L.W.; Beans, E.; Prestidge, H.; Ford, C.A. Colton, C. y Frigon R.: «Evaluation of hemofiltration membranes». Kidney International, 16, n.º 6: 779, 1979.
15. Adler, A.J. y Berlyne, G.M.: « β -Thromboglobulin and Platelet Factor-4 levels during hemodialysis with polyacrilonitrile»: Asaio Journal, 4, 3: 100, 1981.
16. Berrettini, M.; Buoncristiani, U.; Parise, P.; Carobi, C.: «Evaluation of the efficacy and the biocompatibility of the Polyacrilonitrile AN-69 membrane by platelet function studies». Proc. Symposium on AN-69 membrane Cagliari/ Italy - March 1980.
17. Vicks, S.L.; Gross, M.L.; Schmitt, G.W.: «Hemodialysis-associated thrombocytopenia».
18. Pusineri, F.; Gotti, E.; Marchesi, D.; Remuzzi, G.; Mecca, G.: «Study of the hemostatic function after the use of Polyacrilonitrile AN-69 dialyzer for the treatment of uremia». Proc. Symposium on AN-69 membrane - Cagliari/Italy - March 1980.
19. Sánchez Casajús, A.; Gómez Alamillo, C.; Fernández Villamor, A. y Lasiera, J.: «Trastornos de la coagulación con membrana de cuprofan y AN-69». Symposium AN-69. Palma de Mallorca, 1982.
20. MELIN, J.P.: «AN-69 membrane and short dialysis. Long-term results. Experience of a hemodialysis unit over a period of five years». Thesis for Certificate of Nephrology, Necker Hospital, Paris 1978.
21. Chenoweth, D.E.; Cheung, A.K. y Henderson, L.W.: «Complement activation during hemodialysis: Comparison of cuprophane and polyacrilonitrile membranes». Kidney International.
22. Aljama, P.; Bird, P.A.E.; Ward, M.K.; Feest, T.G.; Walker, W.; Taboga, M.; Sussman, M.; Kerrn, D.N.S.:

«Hemodialysis induced leukopenia and activation of complement: Effects of different membranes». Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc., 15: 144, 1978.

23. Ludgin J.R.; Naff G.B.; Spagnuolo P. et al: «Effect of poly acrylonitrile and cuprophane dialysis membranes on white blood cell and complement component activation». Fifteenth Annual Meeting, Am. Soc. Nephrol. Chicago, 1982, p 61A (abstr).

24. Hugh TE.; Chenoweth DE: «Biologically active peptides of complement Techniques and significance of C3a and C5a measurements», in Nakamura R. Dito W.R. Lucker ES. III (eds). Future Perspectives in Clinical Laboratory Immunology. New York. Pergamon, 443, 1981.

25. Baldamus C.A.; Ernst W. Fassbinder W. et al «Differing hemodynamic stability due to differing sympathetic response. Comparison of ultrafiltration hemodialysis and he-

mofiltration». Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. 17: 205, 1980.

26. Hampl H.; Paeppler H.; Unger V. et al: «Hemodynamic during hemodialysis, sequential ultrafiltration and hemofiltration». J. Dial 3: 51, 1979.

27. Craddock PR.; Fehr J.; Dalmaso AP. et al: «Hemodialysis leukopenia: Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes». J. Clin. Invest. 59: 879, 1977.

28. Henderson, L.W.; Koch, K.M.; Dinarello, C.A. y Shaldon, S.: «Hemodialysis hypotension: The Interleukin Hypothesis». Blood Purification, 1: 3, 1983.

29. Hakim, R.; Alfred, H.; Fox, K.; Corwin, B. y Lowrie, E.: «Biocompatibility of cellulosic and non-cellulosic hemodialysis membranes».

30. Aljama, P. y Kerr: «Comparison of three short dialysis schedules». Dialysis and transplantation, 1978.

31. Sawyer, P.N.: «Bioelectric

phenomena and intravascular thrombosis». Surgery, St. Louis, 56: 1020, 1964.

32. Ramanasy, N.; Sawyer, P.N.: «Interfacial reactions and thrombosis». Bioelectrochemistry Bioenergetics, 4: 137, 1977.

33. Chang, R.L.S.: «Anionic membrane for hemofiltration». Proc. 12th Annual Contractor's Conference of AK-CUP, National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases, 1979.

34. Schmitt, G.; Tobin, M.; Matheson, J. y Flamenbaum, W.: «Prostaglandin E (PGE) blood levels during haemodialysis: Comparison of cellulosic and polyacrylonitrile membranes». Abstracts ASN Nov. 1980.

35. Sorbini, C.A.; Tantucci, C.; Debiase, L.; Losito, A. y Buoncristiani, U.: «Functional respiratory changes during hemodialysis: Comparison between dialyzer with cuprophane membrane and AN-69 polyacrylonitrile membrane Proc. Symposium on AN-69 membrane - Cagliari (1) - Marzo 1980.