

# Bioincompatibilidad.

## Actualización y Revisión Bibliográfica

Montserrat Llinas Vidal

Enfermera del Servicio de Hemodiálisis del Hospital General del Valle Hebrón (Barcelona)

Cuando la sangre se pone en contacto con un material extraño, se producen una serie de reacciones adversas derivadas de un intento de rechazar dichos cuerpos extraños.

En un paciente con IRC en programa de hemodiálisis periódica, este contacto se realiza más de 150 veces al año.

Cuanto más biocompatibles sean estos materiales, es decir, cuanto mejor tolere el organismo humano este contacto menores serán las consecuencias adversas (1).

Entendemos pues el término de bioincompatibilidad, como el conjunto de alteraciones biológicas, químicas y físicas determinadas por el contacto de la sangre con un material extraño (2). Las reacciones adversas que pueden generar en el organismo humano se clasifican en (3, 4):

### 1. AGUDAS O INMEDIATAS.

Se presentan en la propia sesión de hemodiálisis:

- Reacciones anafilácticas.
- Contracturas musculares.
- Disturbios en la microcirculación.
- Síndrome del primer uso (reacciones de hipersensibilidad que ocurren con el estreno de un dializador y que pueden ser paliadas con la reutilización, sus síntomas más característicos son el distress respiratorio, dolor torácico e hipotensión).

### 2. CRONICOS.

Unidos al carácter periódico del tratamiento en HD:

- Prurito.
- Disturbios en el metabolismo protéico.



Gráfico 1. Factores que influyen en la biocompatibilidad en hemodiálisis (5).

- Producción de sustancias amiloides.

Las reacciones de bioincompatibilidad no sólo son consecuencia del contacto de la sangre con la membrana del dializador, sino el contacto con el propio líquido de diálisis, el tipo de esterilización del filtro y las líneas, o incluso el propio paciente, son factores a tener en cuenta en el desencadenamiento de estas reacciones de bioincompatibilidad (gráfico 1).

### MEMBRANA DEL DIALIZADOR

Es el más bioincompatible de todos los elementos que intervienen en una sesión de HD. Las reacciones adversas que origina se clasifican en:

#### a) HUMORALES.

Durante la HD el contacto con la sangre provoca en el dializa-

dor, el depósito de proteínas sanguíneas sobre la superficie de la membrana, dando origen al denominado «protein cake».

Dicho «protein cake», es el responsable de una disminución de la permeabilidad de la membrana a medida que transcurre el tiempo durante la sesión de HD, no obstante esta capa de proteínas también es la responsable que aumente la biocompatibilidad del dializador, al bloquear la capacidad de activación del complemento (responsable de los fenómenos de bioincompatibilidad, y cuya acción será detallada seguidamente) (2, 6, 7).

Así en las técnicas de hemofiltración observamos una disminución en su capacidad de ultrafiltración a medida que aumenta el tiempo, unido a este hecho aumenta así mismo la biocompatibilidad del dializador (7).

La activación del complemento pues, se muestra como uno de los parámetros para valorar el grado de tolerancia del organis-

mo frente al tratamiento en HD (9). Dicho complemento es un grupo de proteínas que actúan secuencialmente en cascada para producir sustancias que intervienen en el proceso de inflamación. De la reacción del complemento aparecerán unos productos de degradación, el C3a y el C5a. Dichos productos de degradación actúan como anafilotoxinas (sustancias que dan lugar a reacciones de hipersensibilidad). En concreto el C3a actúa selectivamente sobre la fibra pulmonar contrayéndola, por su parte el C5a da origen a una importante agregación de leucocitos, en el lecho vascular (8).

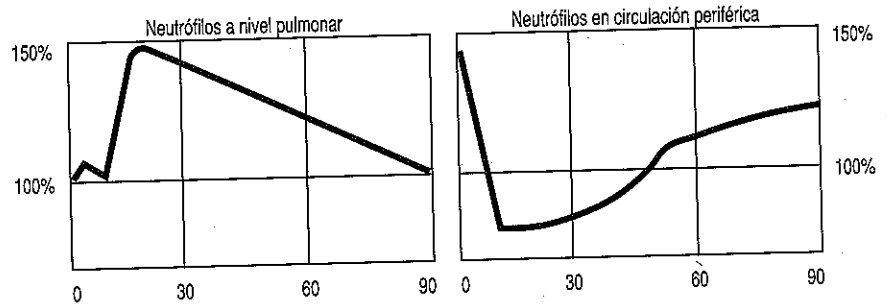
Parece ser que la causa principal de la activación del complemento es la estructura química de la membrana (polisacáridos y grupo hidróxilo), su potencial negativo reacciona con la carga positiva del complemento.

Para disminuir en lo posible dicha activación del complemento, podemos actuar modificando la membrana de dos formas:

- Reemplazar los radicales OH<sup>-</sup> por grupos NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, como ocurre en la membrana de HEMOFAN (acetato de celulosa) (5, 9, 10).

- Utilizar membranas con un mayor tamaño del poro, consiguiendo que el C3a con peso molecular de 10.000 daltons pueda filtrarse antes de entrar en el enfermo (11).

Neutrófilos marcados con Indium, son secuestrados en el lecho vascular pulmonar durante la HD con cuprofán.



Los leucocitos, temporalmente secuestrados en el lecho vascular pulmonar, vuelven a la circulación.

Gráfico 2.

## b) CELULAR.

### b.1. Leucocitos.

Como se ha mencionado anteriormente, el C5a (producto de degradación de la actividad del complemento), posee efectos directos sobre los leucocitos. Su aparición da lugar a una agregación leucocitaria en el lecho vascular pulmonar, con lo que disminuirán los leucocitos circulantes ocasionando una leucopenia vascular.

Esta leucopenia se observa a los quince minutos de comenzada una sesión de HD, al aparecer

una disminución de leucocitos merced a una disminución del número de neutrófilos, recuperándose los valores basales a lo largo de la siguiente hora de HD (12) (gráfico 2).

Este atrapamiento de leucocitos, sería la causa de la disfunción pulmonar que condicionaría la hipoxemia. Dicha hipoxemia se ha observado en HD, por los cambios observados en la presión de la arteria pulmonar, siendo su expresión clínica: dolor precordial, disnea, dolor interescapular e hipotensión (8). Asimismo dicha disminución en la ventilación pulmonar se ve influenciada por una pérdida de CO<sub>2</sub> por el dializador, reflejada en un descenso en la presión parcial de CO<sub>2</sub> en sangre periférica. Es posible que el aumento de las resistencias pulmonares llegue a producir en algunos casos caída de presiones y volúmenes de llenado en ventrículo izquierdo, sobre todo en pacientes con miocardio previamente afectado, todo ello se traduce clínicamente por la aparición de disnea y dolores anginosos en el comienzo de la sesión de HD (8).

Estudios recientes han demostrado que todos estos fenómenos anteriormente descritos, están claramente relacionados con el tipo de membrana que se utiliza (13).

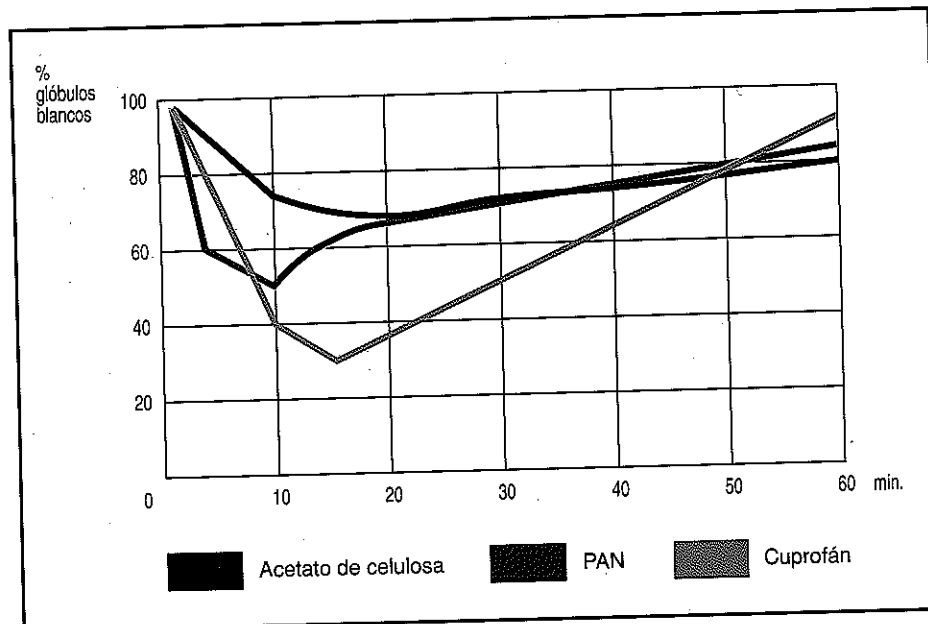


Gráfico 3. El PAN provoca una baja leucopenia en comparación con el cuprofán y el acetato de celulosa (5).

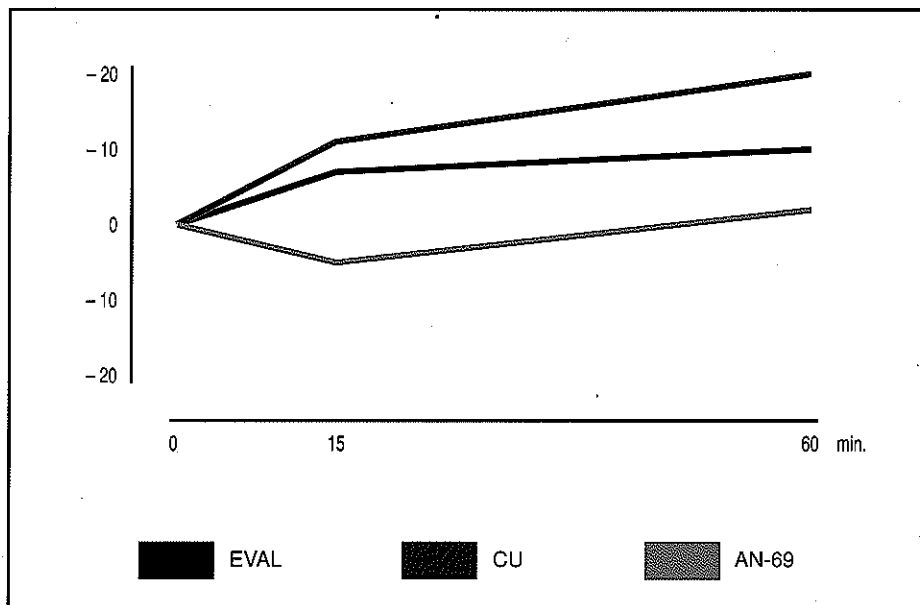


Gráfico 4. Variaciones porcentuales de las cifras de BTG a los quince y sesenta minutos con cuprofán (CU), etilen-vinil-alcohol (EVAL) y poliacrilonitrilo (AN-69) (5).

Así con la utilización de cuprofán, la incidencia de aparición de estos fenómenos es máxima, menor con acetato de celulosa y mínima con membranas de poliacrilonitrilo (PAN) (gráfico 3).

Pero no sólo existen alteraciones en los leucocitos circulantes a nivel de número, sino que también se van a activar una serie de sustancias contenidas en los gránulos de los polinucleares (los neutrófilos son leucocitos pertenecientes al grupo de los polinucleares), tales como: la elastasa, lactoferrina, mieloperoxidasa (enzimas con acciones bactericidas) y proteínas catiónicas. Entre sus acciones cabe destacar:

- Agregación plaquetaria, sumándose a la producida por el C5a.
- Activación del complemento.
- Aumento de la permeabilidad vascular y glomerular.

Por otra parte cabe destacar la disminución de la capacidad de fagocitosis y quimiotaxis de los leucocitos, al utilizar dializadores poco biocompatibles. Teniendo en cuenta que de por sí en la IRC existe una disminución de esta capacidad por parte de los leucocitos con la utilización de dializadores como el cuprofán, la fagocitosis y quimiotaxis se verán más comprometidas.

### b.2. Plaquetas.

Todos sabemos que el contacto de la sangre con superficies extrañas va a estimular la activación y agregación plaquetaria. La adherencia de proteínas a la membrana va seguida e una adherencia de plaquetas y una activación de la vía intrínseca de la coagulación (2, 15).

La utilización de la heparina previene la formación de trombos pero no va a impedir las interacciones entre las membranas y las plaquetas.

La activación de las plaquetas va a producir la liberación de una serie de sustancias, contenidas en ellas y son: la tromboglobulina (BTG), el factor plaquetario 4 (FP4) y el tromboxano (TBX<sub>2</sub>) (14).

La BTG al no modificar sus concentraciones en presencia de anticoagulantes, constituirá un excelente parámetro para cuantificar la actividad plaquetaria durante la HD, no obstante hemos de tener en cuenta que la BTG al ser una proteína, los pacientes urémicos de por sí poseerán un mayor nivel de BTG, al disminuir su catabolismo renal.

Se ha observado que pacientes con HD convencional poseen niveles altos de BTG, mientras que pacientes en DP no existen modificaciones. Además dependiendo

del tipo de membrana que utilizan durante la HD, aparecen distintos niveles de BTG. Así pacientes con dializadores de cuprofán o de acetato poseen niveles aumentados de BTG, mientras que pacientes con membrana de PAN, poseen niveles más bajos (2, 5) (gráfico 4).

El tromboxano produce vasoconstricción, que al ser secretado mayoritariamente en pulmón, favorecerá la hipertensión pulmonar (8). El factor plaquetario 4 acorta el tiempo de coagulación en presencia de heparina (16).

Estudios recientes han demostrado que la activación del complemento asociado a neutropenia y liberación de ciertos productos puede ser la causa de la función plaquetaria (14).

### b.3. Linfocitos.

En los pacientes con IRC, se observa una disminución de la activación de los linfocitos frente a células tumorales, siendo la posible causa del aumento de neoplasias en pacientes urémicos (17). Asimismo, asociadas a la IRC, aparecen una serie de alteraciones inmunitarias que sitúan a la uremia como una de las causas de inmunodeficiencia adquirida.

La causa de esta inmunodeficiencia debido a una disminución

Entendemos el término de biocompatibilidad como el conjunto de alteraciones biológicas, químicas y físicas determinadas por el contacto de la sangre con un material extraño

Las reacciones de bioincompatibilidad no sólo son consecuencia del contacto de la sangre con la membrana del dializador, sino el contacto con el propio líquido de diálisis, el tipo de esterilización del filtro y las líneas

de linfocitos (natural killer), se trata de explicar mediante la hipótesis de las toxinas urémicas responsables de un serie de factores inhibidores de la linfoblastogénesis. Dichas toxinas provienen de la retención ocasionada por la falta de filtrado glomerular ya que tampoco han sido depuradas por técnicas extrarrenales.

La utilización de membranas más biocompatibles no supone ninguna modificación en la capacidad inmunosupresora, pero hemos de tener en cuenta que éstas no van a activar el complemento, o al menos en la cuantía que lo hace el cuprofán, por lo que no existirá esta vía para la puesta en marcha de las cascadas inmunosupresoras que se interrelacionan con la del complemento (12).

No obstante, estudios recientes demuestran, que con la utilización de membranas menos biocompatibles, como el cuprofán, se produce una mayor depleción de linfocitos «natural killer» (18).

#### b.4. Monocitos.

Los monocitos bajo el efecto

de diferentes estímulos van a liberar prostaglandina E2 y fundamentalmente interleuquina I, ésta última posee gran importancia en las reacciones inflamatorias de bioincompatibilidad (19).

#### b.5. Hematíes.

Recientemente se ha demostrado que un efecto de la membrana de diálisis de tipo antioxidante sobre el glóbulo rojo, puede incrementar la anemia (20).

### ESTERILIZACION

El hallazgo de un aumento de la Ig E plasmática total en pacientes con HD periódica y la correlación de estos niveles con el aumento del número de eosinófilos, hace pensar en un proceso de hipersensibilidad.

Estudios recientes muestran en pacientes en HD con dializadores esterilizados con óxido de etileno (ETO), una elevación de Ig E específica anti-ETO, encontrándonos una significativa relación entre el aumento de eosinófilos y los niveles plasmáticos de IG e anti-ETO.

En caso de apreciarse niveles elevados de Ig E anti-ETO, se recomienda lavado más cuidadoso del filtro con S.F. o la utilización de dializadores y líneas esterilizadas con rayos gamma. No obstante se ha demostrado que dializa-

dores esterilizados con rayos gamma producen alteraciones en su membrana pudiendo activar la cascada del complemento (21).

### GEOMETRIA DEL DIALIZADOR

El sufrimiento celular es diferente en un dializador capilar que en uno de placas, en el de placas se favorece más el flujo laminar con lo que disminuirá la agregación plaquetaria, disminuyendo las reacciones de bioincompatibilidad.

Henne descubrió, que la liberación de ETO, también se halla correlacionada con el diseño del dializador. Así en los capilares la incidencia es mayor, por lo cual es importante un buen lavado del filtro con S.F. antes de su utilización (22).

### LIQUIDO DE DIALISIS

Actualmente se ha evidenciado que diversas sustancias existentes en el líquido de diálisis al entrar en contacto con la sangre pueden producir la estimulación de los monocitos con la consecuente liberación de la Interleuquina I (cuyos efectos son detallados en el gráfico 5).

La liberación de la Interleuquina I, es ocasionada por la presencia de las siguientes sustancias en el líquido de diálisis:

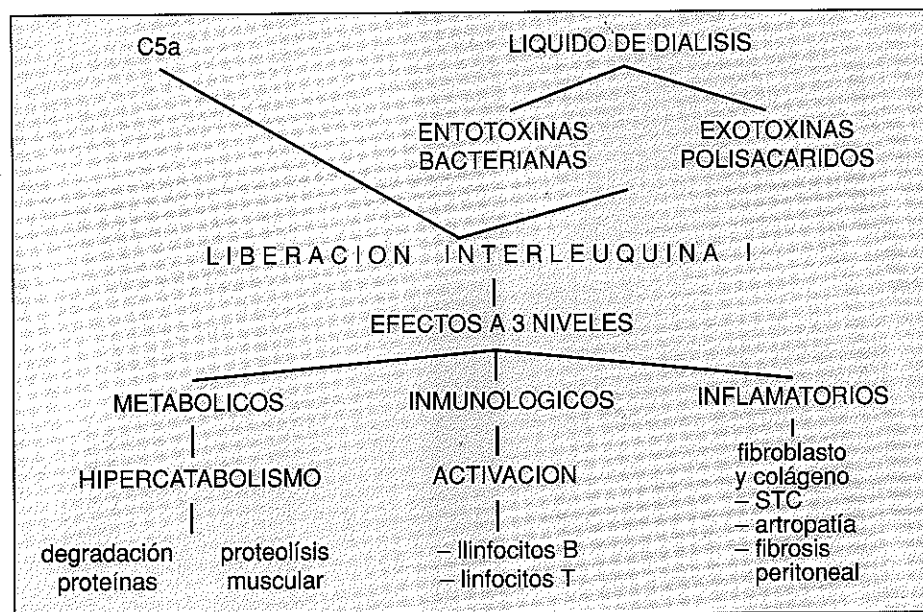


Gráfico 5. Activación biológica de la interleuquina I.

- Endotoxinas bacterianas.
- Exotoxinas polisacáridas de *Stafilococo Aureus*.
- Acetato del líquido de diálisis.

## B2 MICROGLOBULINA

Los niveles plasmáticos de la B2 Microglobulina (B-2M) se ven influenciados dependiendo de la membrana de diálisis a utilizar. Se comprobó que los niveles séricos de la (B-2M) se elevan con el cuprofán, no se modifican con el Eval y se observa un descenso con el PAN y Polisulfona (23).

## PACIENTE

Las características propias de cada paciente serán importantes en las reacciones de bioincompatibilidad (gráfico 6).

## CONCLUSION

Todo lo anteriormente expuesto pone de manifiesto que existen diferentes factores en la técnica de depuración extrarrenal que contribuyen a la aparición de reacciones adversas de bioincompatibilidad. Entre ellos cabe destacar la membrana de diálisis (MB), como elemento más biocompatible de todos ellos.

A pesar de que la evolución tecnológica en hemodiálisis ha sido importante, el empleo de membranas de cuprofán (CU), con escasa permeabilidad, gran bioincompatibilidad y nula capacidad de eliminación de la B-2M, sigue siendo mayoritaria, en comparación, con el uso de los nuevos tipos de membranas especiales con un serie de ventajas cualitativas y cuantitativas importantes (24).

La controversia surge cuando se plantea aceptar los beneficios que aportan las nuevas membranas especiales (ME), o seguir aferrado al clásico dializador de cuprofán.

Se han descrito multitud de alteraciones, entre las que destacan un activación del complemento, incremento de la adhesión granulocitaria, activación plaquetaria, disfunción pulmonar, activación de monocitos, basófilos, mastocitos y linfocitos, todas ellas obser-

vadas con membranas de CU, no describiéndose o con menor intensidad al utilizar ME (25).

Las ventajas de las ME parecen obvias y no admiten discusión. Teniendo en cuenta todos los argumentos citados anteriormente es lógico preguntarse por qué se siguen utilizando, dializadores de CU con gran bioincompatibilidad, existiendo en el mercado membranas que se aproximan más al concepto de dializador ideal. La única razón aceptable es el coste y la aparente escasa repercusión de la membrana sobre la sintomatología aguda de los pacientes. Sin embargo el parámetro coste-beneficio debe analizarse más cuidadosamente. El verdadero valor de un dializador es la suma de factores tales como: acortamiento del tiempo en HD, uso de fármacos intradiálisis (heparina..), nula aparición de ciertas complicaciones (amiloidosis con

gran repercusión clínica) (24).

Las tendencias actuales hacia un mayor consumo de ME están seguramente anunciando el cercano fin de la era del cuprofán que tan digna y eficazmente, ha representado su papel hasta el advenimiento de estos nuevos tipos de dializadores.

Sin embargo hemos de tener en cuenta que el concepto de bioincompatibilidad no sólo depende de la membrana a utilizar, sino que factores como: sistema de esterilización, estructura del dializador, líquido de diálisis, son también muy importantes y a tener en cuenta (25).

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jorge Bartolomé, adjunto al Servicio de Nefrología y Hemodiálisis del Hospital General del Valle Hebrón, por su colaboración y asesoramiento.

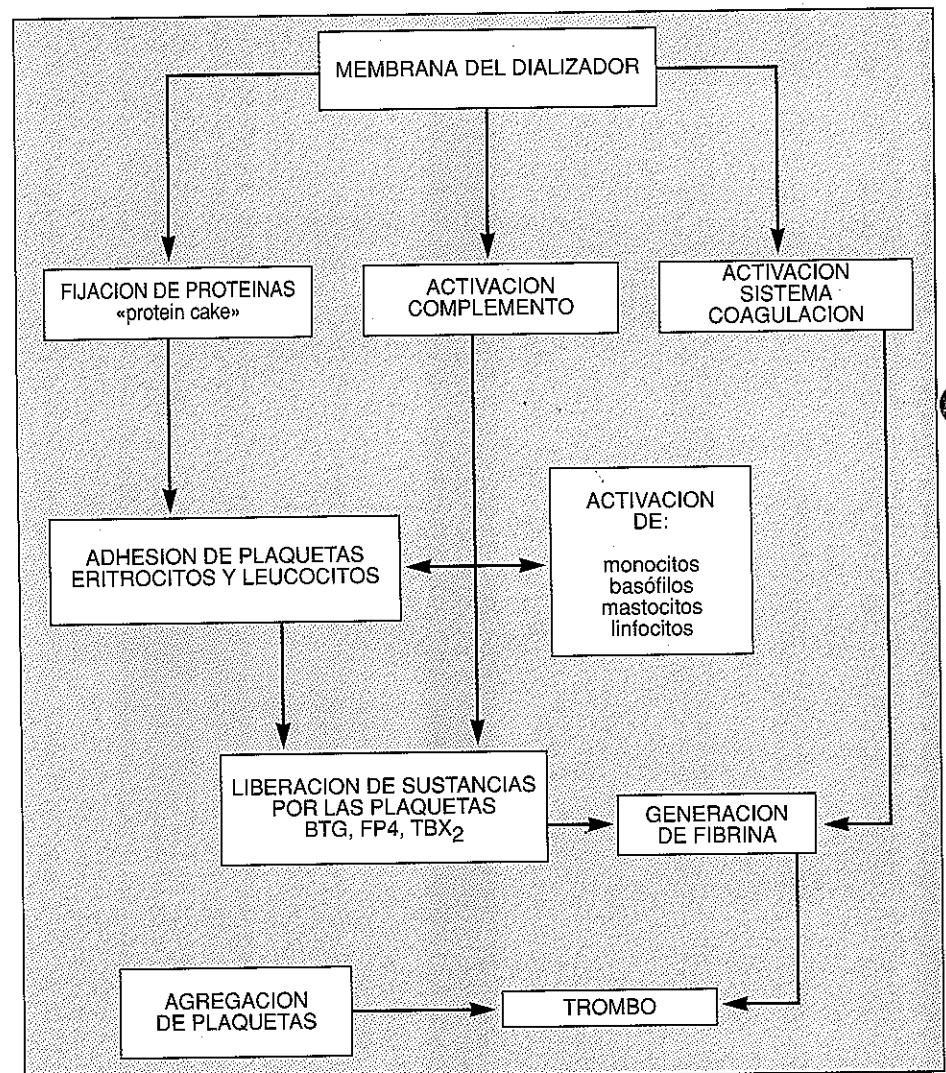


Gráfico 6. Interacción entre el paciente y el biomaterial utilizado en hemodiálisis.



## BIBLIOGRAFIA

1. Silvia M., García Jalón L.: Los filtros en la depuración extracorpórea. *Biseden* II: 15-18, 1987.
2. Valderribano F.: Reacciones de bioincompatibilidad y su posible relación con la Amiloidosis. Zahara de los Atunes. Junio 1988.
3. Murabayashi S. and Nose Y.: Biocompatibility in Hemodialysis. Isao Press, Clereland, 93-98, 1984.
4. Ringoir S. and anholder R.: An introduction to biocompatibility. *Artif. Organs*: 10: 20-27, 1986.
5. Vienken J., Baurmeister U.: Contributions to biocompatibility. Membranes for Dialysis. Institute of Medical membrane application. Akzo, 1989.
6. García de Vinuesa S., Resano M., Luño J., González C., Berril G., Valderrábano F.: Leucopenia, hipoxemia y activación del complemento durante hemodiálisis y ultrafiltración. Influencia del líquido de diálisis sobre la biocompatibilidad de la membrana. *Nefrología*. Vol VII, Sup. II: 38-45, 1987.
7. Henderson L.W.: Biophysics of ultrafiltration and hemofiltration by dialysis. Editores: Drukker W., Parsons F.M., Maker J.F. 2ª edición. Martinus Nijhoff Publishers. Boston: 242, 1983.
8. Castillo D., Guerrero R., Jaraba H., Salvatierra A., Escasi A., Martín-Malo A., Pujol J., Aljama P.: Estudio de la hipertensión pulmonar durante la hemodiálisis. Un fenómeno no dependiente de la biocompatibilidad. *Nefrología*, Vol. VII, Sup. III: 84-91, 1987.
9. Foret M., Nachache T., Meftahi N., Milango R., Kuentz F., Christollet M., Aliben C., Cordoncer D.J.: The long term evaluation of the biocompatibility of nine different hemodialysis membranes. *Life Supor Systems* 5: 203-206, 1987.
10. Bosch T., Schmidt B., Samtleben W. and Guland M.J.: Biocompatibility and clinical performance of a new modified cellulose membrane. *Clin. Nephrol.* 26, Sup. I: 30-35, 1986.
11. Hiklinkmann D., Falkeuhagen D. and Courtney J.H.: Clinical relevance of viocompatibility. The material cannot be divorced from the device. *Nefrología*. Vol. VIII, Sup. 3 13-20, 1987.
12. González M., Francisco A., Cotorruelo J.G., Sanz de Castro S., Canga E., Bonis E., Arias M.: Influencia de las membranas de diálisis sobre los factores urémicos inhibidores de la proliferación linfocitaria. *Nefrología*. Vol. VIII, Sup. III: 116-120, 1987.
13. Algama P., Bird Pae. Ward M.K., Feest T., Walker W., Tandoga H., Sussman M. y Kerr D.: Haemodialysis induced leucopenia and activation of complement: effects of different membranes. *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.* 15: 144-153, 1978.
14. Martín-Malo A., Velasco F., Castillo D., Andrés C., Pérez R., Torres A., Aljama P.: Efectos de la función plaquetaria. *Nefrología*. Vol. VIII, Sup. III: 72-78, 1987.
15. Thomson C., Fubs C.D., Prentice C.: The potentiation of platelet aggregation by heparin in vitro and in vivo. *Cin. Sci. Mol. Med.* 45: 485-489, 1973
16. Fliker W., Milthorpe B.K., Schindhelm K., Odell R.A., Melherson J., Farrel P.C.: Platelet factor release following heparin administration and during extracorporeal circulation. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 28: 431-436, 1982.
17. Asaka M., Iida N., Izimino K., Ssayama S.: Depressed natural killer function in uremia. *Nephron*. 49: 291-295, 1988.
18. Kay N.E., Raj L.: Differential effect of hemodialysis on human lymphocytes natural killer. *Artif. Organs* 11: 165-167, 1987.
19. Shaldon S., Koch K.M., Bingel M., Lonnemann G. and Dinarello C.A.: Interleukin-1 and its relation to biocompatibility in hemodialysis. *Nefrología*. Vol VII. Sup. 3: 21-25, 1987.
20. Sevillano G., Bosch R., Rodríguez-Ruyol M., Díez-Márquez M.L., Hernando L., Rodríguez Ruyol D.: Short-term influences of hemodialysis membrana on red blood cells (abstract) XXV congress of the EDTA-ERA. Madrid, 1988.
21. Aranzabal J., Saracho R., Gaínza J., Martínez J.M., Urra M., Otxaran J., Amenabar J., Lampreabe L.: Eosinofilia de diálisis. Asociación con anticuerpos Ig E antióxido de etileno. *Nefrología* Vol. VIII, Sup. III: 108-110, 1987.
22. Jen C. and Nc Intire L.V.: Characteristics of shear-induced aggregation in whole blood. *J. Lab. Clin. Med.* 103: 105-124, 1984.
23. Bustamante R., Aguirre B., Bustamante J., Palencia A., Briso-Montiano J.M.: Biocompatibilidad de las membranas de diálisis. Efecto de la Beta-2-Microglobulina y activación del complemento. *Nefrología*. Vol. VIII, Sup. III: 125-128, 1987.
24. Martín-Malo A.: ¿Está justificado el empleo significativo de «membranas especiales»? *Nefrología*. Vol. VIII, Núm. 2: 98-100, 1988.
25. Quereda C.: ¿Está justificado el empleo de «membranas especiales»? *Nefrología*. Vol VIII, Núm. 2: 101-103, 1988.

## FECHAS Y CITAS DE INTERES

### 15 al 20 de julio de 1990.

XIth Congreso Internacional de Nefrología.  
Información: Japan Convention Services E.C.  
20, Rue Des Petits Champs 75002. Paris. Phone 42968032.

### 5 al 8 de Septiembre de 1990.

XXVIIth Congress of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.  
Información: c/o Wiener Medizinische Akademie.  
Alser Straße 4 A-1090 Wien, Austria.

### 8 al 11 de septiembre de 1990.

XIX Conferencia anual de la EDTNA/ERCA.  
Información: rue Pierres du Niton 17, CH-1207.  
Geneva. Suiza. Viena. Austria.

### 11 de septiembre de 1990.

IVth International Workshop of Nephrology Health Care Workers. «Calidad de los cuidados a pacientes con insuficiencia renal terminal y factores de influencia».  
Información: Tony Goovaerts. 32/2/764.18.62.  
Brussels. Belgium. Viena. Austria.

### 30 de septiembre de 1990.

Fecha límite para inscripción a tarifa reducida al XV Congreso de la SEDEN en Bilbao.

### 4 al 6 de octubre de 1990.

13.º Congreso Nacional Asociación Española de A.T.S. y D.E. en Urología. «La enfermería ante la urología geriátrica».  
Información: Supervisión de Urología. Hospital General Yagüe.  
Telf. (974) 281800. Burgos.

### 22 al 26 de octubre de 1990.

«Première Université Libre Européenne en Sciences Infirmières» 14, rue de Vouillé. 75015-Paris. Tel.: (1) 45334418.

### 25 al 28 de noviembre de 1990.

XXII Reunión nacional de la S.E.N.  
XV Congreso nacional S.E.D.E.N.  
Información: Il. Lampreabe/R. Lavari. Hospital de Cruces.  
4903100-4903721. Baracaldo (Vizcaya).  
Bilbao.

### 4.º Trimestre 1991.

XXIII Reunión nacional de la S.E.N.  
XVI Congreso nacional S.E.D.E.N.  
Hospital 12 de octubre. Madrid.