

Cincuentenario de la aplicación del riñón artificial*

I. Introducción

ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA

En esta sesión coinciden varios hechos importantes: primero, se celebra el cincuentenario de la aplicación del riñón artificial en humanos y con fines terapéuticos, inventado por William Kolff en Holanda durante los bombardeos de la Segunda Guerra Mundial para tratar a pacientes con insuficiencia renal.

Después de los esfuerzos de varios investigadores iniciados en 1854 por Thomas Graham, entre marzo de 1943 y julio de 1944, Kolff graduado en 1938 en la Universidad de Leiden, según algunos de sus biógrafos trató a 15 enfermos, el primero de ellos sobrevivió 14 días; y para otros a 17 pacientes, el último sobrevivió 11 años. Kolff empleó una máquina hecha por él mismo con un sistema rotatorio en un barril de madera enrolló 65 metros de celofán del que usaban para envolver salchichas, y colocó una solución isotónica de electrolitos. Siendo un joven médico de 29 años de edad no quiso ser fisiólogo como su padre. Esto vino a ser otra alternativa a la empleada por J. W. Armstrong en Londres, quien en los años 20, prescribía a sus enfermos que bebieran su propia orina para la terapia de la enfermedad de Bright.

William Kolff ha logrado en sus 81 años de vida otras cosas no menos importantes. Estableció el primer banco de sangre en Europa en 1941; inventó el oxigenador sanguíneo en 1949; el primer dializador desechable en 1955; el balón intraórtico en 1961; es el pionero en el programa del corazón artificial a partir de 1957, e hizo investigaciones sobre el brazo, la piel, y el ojo artificiales, y un aditamento pequeño para los sordos.

El doctor Manuel Torres Zamora mostrará la evolución histórica del aparato de hemodiálisis.

A 50 años de distancia el acontecimiento se ve remoto, pero el uso clínico de los aparatos de hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica, se inició 20 años después; en

1963 se iniciaron en Seattle, Washington, las primeras hemodiálisis en pacientes crónicos; entre el médico y la enfermera tenían que montar y desmontar en varias horas un tanque de 100 litros de agua, pesar y mezclar las sales, el ácido acético y colocar un borboteador de oxígeno; el tratamiento duraba de 8 a 12 horas.

En esta sesión analizaremos el impacto del llamado riñón artificial o máquina de hemodiálisis, trataremos de enfatizar que la hemodiálisis es una alternativa sin igual para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica.

El doctor Jaime Herrera, Jefe del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, mostrará el beneficio de un programa moderno de hemodiálisis, en el que en poco espacio, ha podido tener un número creciente de aparatos de hemodiálisis de alto flujo: con sistema de bicarbonato y con membrana de alta eficiencia con reprocesamiento de dializadores a un sorprendente costo mínimo.

El segundo hecho a comentar fue la invitación al Prof. Horst Klinkmann, quien a última hora y por razones estrictamente personales tuvo que posponer su viaje a México, sin embargo él ha enviado en su representación al doctor Kai Von Appen, con su conferencia "El impacto de los órganos artificiales en la medicina", de la cual leerá fragmentos. El doctor Klinkmann, junto con otros ilustres profesores como: Bonomini, Funck Bretano, Maekawa, Nosé, Ringoir, etc. fundaron, con nueve universidades distribuidas en EUA, Europa y Japón, la Facultad Internacional de Órganos Artificiales, de la cual Klinkmann es Rector, y ha propuesto que la Facultad de Medicina de la UNAM, se asocie a este proyecto, el cual trataremos de llevar a cabo.

Nos acompaña en esta mesa el doctor Rafael Selgas de la Clínica de la Paz, de Madrid, uno de los muchos jóvenes investigadores de la nefrología española, que en pocos años se ha colocado en un primerísimo nivel mundial. El doctor Selgas es un estudioso de la diálisis peritoneal, con

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el día 3 de marzo de 1993.

más de 100 publicaciones al respecto y quien dará hoy brevemente sus impresiones sobre el futuro de la diálisis peritoneal.

No puedo dejar de pasar por alto que en esta misma Academia, hace 26 años, el nefrólogo mexicano, doctor José Carlos Peña presentó su trabajo de ingreso titulado: Hemodiálisis periódica en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica realizado en 21 meses-paciente, que está publicado en *Gaceta Médica de México* en el año de 1968; en ese trabajo se revisan los aspectos técnicos de la diálisis extracorpórea, y el autor ya hacía mención de los costos elevados y de la necesidad de la reutilización de los filtros. También muestra los resultados bioquímicos y metabólicos que se lograban y que seguramente fueron hechos básicos para promover los tratamientos de la insuficiencia renal crónica en nuestro país, menciona que la incultura y la pobreza son dos enemigos a vencer en este tipo de terapéutica, y yo agrego que esos problemas siguen vigentes. En esa ocasión el doctor Gustavo Gordillo, al comentar el trabajo dijo: "En la mayoría de los centros nefrológicos en que se tiene este programa se limita a un grupo de 4 a 6 enfermos, no obstante la mayoría de los centros nefrológicos, continúan dando preferencia a la hemodiálisis". Este es el objetivo de esta sesión, hacer que la hemodiálisis de mayor eficiencia y seguridad, se aplique en más enfermos, para revertir la incapacidad, la morbilidad y la mortalidad que tienen cuando no hay terapia sustitutiva al alcance o cuando se abusa de la aplicación de la diálisis peritoneal, o cuando no se logra trasplantar más allá del 5 por ciento de los pacientes urémicos crónicos.

El tercer motivo a mencionar, es que esta sesión es la primera actividad científica del X Curso Binal de Avances en Diálisis, y que cuenta con la presencia de ocho profesores visitantes; estos cursos han servido para elevar el nivel de la diálisis en México.

Mi participación continuará al concluir las ponencias anunciadas donde señalaré puntos sobre el futuro de la hemodiálisis.

II. El desarrollo del riñón artificial hasta nuestros días

MANUEL TORRES*

La enfermedad renal en estado terminal, es la insuficiencia renal irreversible donde se pierde más de 90 a 95 por ciento

de la función renal, la cual requiere tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante para mantener la vida de los pacientes y cuya causa puede ser una enfermedad renal progresiva, daño renal debido a otra enfermedad y ocasionalmente por daño renal agudo.

Las causas de insuficiencia renal crónica más frecuentes de los pacientes que se encuentran en tratamiento con diálisis son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la glomerulonefritis y el riñón poliquístico.

El reporte anual en los Estados Unidos en el año de 1988, mostró que la incidencia de nuevos pacientes con enfermedad renal terminal fue de 138 pacientes por cada millón de habitantes y que en población por arriba de los 45 años de edad, esta incidencia aumenta hasta una cifra de 436 pacientes por cada millón de habitantes con edad de 75 años o mayor¹.

La esperanza de vida de los pacientes con insuficiencia renal crónica severa ha mejorado notablemente con los procedimientos de diálisis y trasplante. Sin embargo, la enfermedad renal terminal es una condición que amenaza la vida seriamente con morbilidad y mortalidad elevadas. La esperanza de vida en estos pacientes con edades de 47 y 59 años es de 9.3 y 4.9 años respectivamente en los Estados Unidos².

La hemodiálisis, es el tratamiento sustitutivo de la función renal más utilizado en todo el mundo para los pacientes con insuficiencia renal crónica. En el año de 1990, la estadística mundial reveló 357,000 pacientes en hemodiálisis y 58,100 en diálisis peritoneal, mientras que en los Estados Unidos se encontraban 110,289 pacientes en hemodiálisis y 20,308 en diálisis peritoneal.

Alrededor de la mitad de los pacientes en diálisis tienen edad mayor de 50 años y más de 95% de todos los pacientes se encuentran tratados en un centro de hemodiálisis y el resto con hemodiálisis en casa. Aun cuando se ha mejorado notablemente la tecnología en hemodiálisis y el riñón artificial mantiene la vida, el síndrome urémico es complejo y multifactorial y responde parcialmente a la diálisis.

La hemodiálisis consiste en la interacción de la sangre del paciente y una solución balanceada (líquido de diálisis) a través de una membrana semipermeable. Los procesos físicos que actúan durante la hemodiálisis son la difusión y la ultrafiltración.

La difusión es el movimiento de solutos de la sangre hacia el líquido de diálisis (ej. urea) y del líquido de diálisis hacia la sangre (ej. bicarbonato) por gradiente de concentración a través de una membrana semipermeable. La difusión de cada soluto depende del gradiente de concentración, el área de superficie de la membrana, permeabilidad de la membrana, tamaño y carga del soluto, flujo sanguíneo y flujo del líquido de diálisis.

* Académico

La ultrafiltración (o transporte convectivo) involucra el movimiento de agua por el gradiente de presión hidrostática a través de la membrana de diálisis (presión transmembrana). Los solutos también se eliminan en este proceso en la misma concentración como se encuentran en el agua. Por lo tanto la difusión y la convección contribuyen a la eliminación de solutos. La eliminación de solutos, se mide por la depuración del dializador y se define como la cantidad de sangre limpiada de un soluto por unidad de tiempo. La depuración de un soluto (ej. urea) se expresa en ml/min. La ultrafiltración es el movimiento de agua a través de la membrana y se mide por el coeficiente de ultrafiltración que indica la cantidad de mililitros de agua, que pueden ser transportados a través de la membrana por 1 mmHg en una hora. El coeficiente de ultrafiltración se expresa como $KUF = \text{ml/mmHg/hr}$.

Para realizar el procedimiento de hemodiálisis se requiere: a) un acceso vascular para que salga la sangre de una arteria del paciente hacia la máquina donde se realiza el proceso de hemodiálisis y regresa la sangre por una vena al paciente; b) filtro de hemodiálisis con líneas arteriales y venosas; c) líquido de diálisis que debe ser preparado con agua tratada con bajo contenido en solutos y bacterias, al que se agrega cantidades similares de aniones y cationes a que se encuentran en la sangre y d) máquina de hemodiálisis.

Historia

El primer aparato de hemodiálisis fue diseñado en el año de 1912, por J. Abel de la Universidad John Hopkins en Estados Unidos, lo utilizó para sustituir la falla renal; a su técnica le llamó vivificación y sus resultados fueron limitados.

El doctor Willen Kolff, considerado el padre del riñón artificial, realizó sus trabajos en Kampen Holanda, durante la Segunda Guerra Mundial y en el año de 1944 publicó sus trabajos en humanos en la revista *Scandinavian Medical Journal*⁶, el propuso que la insuficiencia renal sería tratada extrayendo sustancias tóxicas a través de un mecanismo artificial.

En el año de 1948 fue construido el riñón artificial Skeggs/Leonard y tenía la ventaja sobre el riñón del tambor rotatorio de Kolff en que el volumen de sangre contenida y la ultrafiltración eran controlables, aunque tenía la desventaja al igual que el aparato de Kolff, que su armado era engorroso⁴.

En la década del 40 otros investigadores trabajaron para uso humano, el doctor G. Murray en Canadá⁵ y el doctor Nils Alwall en Suecia⁶. Sus estudios resultaron en avances tecnológicos como el uso de heparina como anticoagulante

y el celofán como membrana de diálisis. Sin embargo en esos años se pensaba que la hemodiálisis era de valor limitado en casos de uremia crónica y no se empleaba la posibilidad de un tratamiento crónico. En la década del 50 los aparatos de hemodiálisis se utilizaban en pacientes con insuficiencia renal aguda de una a dos veces por semana.

En el año de 1950, se realizó el primer trasplante renal y se pensó que sería el tratamiento ideal para la insuficiencia renal. Se buscaron otras alternativas a la hemodiálisis, tales como la diálisis peritoneal y se empleó el tratamiento médico con dietas.

Uno de los problemas iniciales del tratamiento con hemodiálisis era que los pacientes se conectaban a la máquina con cánulas arteriales y venosas y requerían cirugía en cada ocasión, lo que limitaba su empleo.

En México se inició el uso de la hemodiálisis en humanos en el año de 1958 en el Instituto Nacional de Cardiología donde tuve la oportunidad de participar con el riñón artificial de tambor rotatorio de Kolff-Brigham.

En el año de 1960, B. Scribner y W. Quinton, desarrollan en la Universidad de Seattle en Washington la fístula arteriovenosa externa en el antebrazo que era una innovación simple a las cánulas, uniéndolas con un segmento de tubo, el cual se quitaba al realizar la hemodiálisis y que permitía utilizar la fístula a largo plazo⁷.

En el año de 1964, hubo más innovaciones al tratamiento con hemodiálisis, una de ellas fue la construcción de un sistema central para preparación continua de líquido de hemodiálisis para varias máquinas, diluyendo un concentrado químico con agua de la llave. Sin embargo este sistema tuvo problemas de infecciones por lo que Ch. Mion, sustituyó el acetato por el bicarbonato en el líquido de diálisis, apoyándose además en que supuestamente el acetato se metabolizaba más rápido. Posteriormente al introducirse filtros más eficientes se encontró que la intolerancia al acetato causaba problemas, lo cual se podía eliminar al utilizar bicarbonato; y cuando se introdujo la diálisis de flujo alto, se probó que el acetato es inaceptable. Otra innovación en el año de 1964, fue que J.P. Merrill en Boston y Shaldon en Londres emplearon la hemodiálisis en casa⁸.

En el año de 1966, Brescia y Cimino, introdujeron la fístula arteriovenosa interna en antebrazo que une la arteria con la vena y arterioliza las paredes de la vena, lo que permite utilizar agujas de punción para la conexión a la máquina de hemodiálisis y que aún se usa hasta la actualidad⁹.

También en el año de 1966, Lipps introduce el filtro de fibra hueca que permitió experimentar con membranas nuevas y cambios en el área de superficie y que aún se utiliza.

Un estudio realizado entre los años de 1960 y 1967, mostró una sobrevida de los pacientes en hemodiálisis de 87% a un año, y de 57.8% a siete años¹⁰.

En 1966, el Congreso de los Estados Unidos creó el programa riñón artificial-uremia crónica dentro del Instituto Nacional de Salud y en el año de 1972 se firmó una ley en la cual el gobierno daría tratamiento a los pacientes con insuficiencia renal crónica. Al principio del uso de la hemodiálisis se utilizaba un procedimiento de cuatro a seis horas cada semana, pero se observó que el paciente continuaba urémico, por lo que se cambió la frecuencia a dos veces por semana, y el paciente tenía una buena respuesta si tenía función renal residual. Pero cuando perdía dicha función residual, la diálisis dos veces por semana era insuficiente, y entonces se instituyó la diálisis tres veces por semana.

La adecuación de diálisis se introdujo para prescribir la cantidad de diálisis necesaria para prevenir la aparición de sintomatología urémica. Babb en 1967, introdujo el índice de diálisis y Gotch el valor de la depuración fraccional del volumen de distribución de urea corporal (KT/V) como índice de adecuación de diálisis^{11,12}. Linder en 1974, mencionó que los pacientes de hemodiálisis tenían un alto riesgo de desarrollar aterosclerosis acelerada y morían por infarto de miocardio y accidente vascular cerebral, ya que al mantener a sus pacientes normotensos con ultrafiltración y diálisis de ocho horas tres veces por semana, no se presentaron dichas complicaciones¹⁴.

Alfrey en 1976, demostró que el deterioro dramático del sistema nervioso central en pacientes en hemodiálisis, se debía a intoxicación crónica por aluminio¹⁵. Y en 1980, se encuentra que la enfermedad ósea es causada por intoxicación por aluminio debido a la ingesta crónica de hidróxido de aluminio, que se utiliza para evitar la absorción intestinal de fósforo y la hiperfosfatemia¹⁶. Un avance importante se obtuvo con la introducción del 1-25 de hidroxivitamina D, para el tratamiento de osteodistrofia renal y el uso alternado de otros adsorbentes de fosfatos.

En el año de 1980, se encontró que el síndrome de túnel carpiano que se observa en el paciente en diálisis, se debe a depósito de amiloide por acumulación de B2-microglobulina¹⁷. También se encontró que cada diálisis es un suceso inmunológico con interacción de la membrana de diálisis y los elementos de la sangre; no se ha dilucidado si esto es la causa de producción y depósito de amiloide durante varios años de diálisis. En los pacientes tratados con hemodiálisis crónica y por más de 5 años se ha encontrado amiloidosis. Las membranas biocompatibles de poliácetonitrilo y polisulfona tienen una mayor capacidad de eliminación de B2-microglobulina mediante convección y fijación a la superficie de la membrana, y las

membranas no biocompatibles como el cuprofan estimulan durante la diálisis la síntesis y liberación de B2-microglobulina por linfocitos monocitos circulantes¹⁸. Otro avance notable fue la introducción en el año de 1986, de la hormona eritropoyetina humana sintética en el tratamiento de la anemia crónica de los pacientes en hemodiálisis, lo que evita principalmente las transfusiones, transmisión de infecciones virales y mejora notablemente el estado clínico de los pacientes¹⁹.

J. Bergstrom en 1987, en Londres, demostró que en cada hemodiálisis se causa una respuesta catabólica en el músculo esquelético, lo cual altera la función muscular y la tolerancia al ejercicio, lo cual puede mejorarse con membranas biocompatibles²⁰.

Estado actual

En un paciente en hemodiálisis, los valores en sangre de urea a alguna otra molécula, dependen de factores tales como su generación y volumen de distribución corporal, depuración renal y eliminación por diálisis. La eliminación de urea por la hemodiálisis varía en relación con las características del dializador como permeabilidad y área de superficie de la membrana, valores de flujo sanguíneo y flujo del líquido de diálisis y finalmente del tiempo de diálisis por semana.

La depuración de urea ha sido utilizada para seleccionar un dializador en relación a su capacidad para extraer moléculas pequeñas, y se consideran dializadores aceptables para extraer moléculas pequeñas aquellos que alcanzan valores de depuración de urea mayores de 165 ml/min.

En relación con la extracción de moléculas medias que debe tener un dializador, se ha observado que cuando la eliminación de moléculas medias (300 a 5000 daltons) es elevada, el estado clínico del paciente es más satisfactorio y se recomienda que la depuración semanal de un marcador hipotético de moléculas medias, representado por la vitamina B₁₂ (1355 daltons) sea de 30 L/sem/1.73m² o mayor¹¹. Los dializadores más utilizados en la actualidad son los de fibra hueca, que consisten en 10,000 a 15,000 tubos capilares con 200 a 300 mm. de diámetro cada tubo, contenidos en un paquete en cuyo interior circula la sangre, mientras que por fuera de los tubos capilares circula el líquido de diálisis. La composición y área de superficie de la membrana de los filtros, establecen las características de cada membrana en el transporte de solutos y agua, lo que condiciona los valores de depuración de solutos y ultrafiltración para cada dializador o filtro. La composición del material de la membrana de los dializadores puede ser de dos tipos: celulosa y sintética. Las membranas de celulosa incluyen las siguientes: cuprofan, hemofan, cupra-

amonio, éster de celulosa saponificado y acetato de celulosa. Las membranas sintéticas incluyen: poliácridonitrilo-polimetilsulfona, polisulfona, policarbonato, poliamida, polimetilmetacrilato y alcohol etilvinil.

Las características que debe reunir un dializador para ser considerado aceptable son: 1) depuración elevada de solutos de peso molecular pequeño y mediano; 2) capacidad de eliminación de B2-microglobulina alta; 3) manejo de ultrafiltración fácil y adecuado; 4) volumen de cebado de sangre bajo y recuperación de sangre fácil; 5) biocompatibilidad alta; 6) construcción no tóxica; 7) preparación y uso fácil; 8) posibilidad de rehuso y 9) costo bajo.

La biocompatibilidad en hemodiálisis puede definirse como el grado de compatibilidad biológica del procedimiento de hemodiálisis con el paciente y se manifiesta por alteraciones biológicas. Los factores que influyen en la compatibilidad en hemodiálisis son: 1) la compatibilidad de los dializadores; estructura y área de superficie de la membrana; esterilización y producción de los dializadores; 2) la compatibilidad del sistema: material de los tubos de sangre, composición, temperatura y calidad de líquido de diálisis y 3) el flujo de sangre y el flujo del líquido de diálisis.

Las alteraciones biológicas que suceden durante la hemodiálisis y que revelan la biocompatibilidad son: trombogenicidad, leucopenia, hipoxemia, activación del complemento (C3a y C5a), interacción de la membrana con células sanguíneas, hipersensibilidad, producción de interleucina-1 y de B2-microglobulina. Se ha encontrado que las membranas de hemofán, poliácridonitrilo, y polisulfona, causan grados menores de leucopenia y activación del complemento que las membranas de celulosa y cuprofan²¹. Los pacientes que se dializan con filtros de poliácridonitrilo tienen incidencia menor de artropatía amiloide y el cuadro clínico articular mejora cuando se cambia la membrana de cuprofan por la de poliácridonitrilo²².

El transporte de agua a través de la membrana es determinado por su permeabilidad hidráulica y es influenciado por las características de la membrana, tales como composición, grosor, permeabilidad y área. La capacidad de extracción de agua de un dializador se mide por el coeficiente de ultrafiltración (KUF), el cual se define como los mililitros de líquido extraído por hora (ml/hr/mmHg) de presión transmembrana. Los dializadores con coeficiente de ultrafiltración menores de 10 ml/hr/mmHg se denominan de flujo bajo, mientras que los que tienen coeficientes mayores de 10 ml/hr/mmHg se denominan de flujo alto²³.

La filtración retrógrada o ultrafiltración inversa, consiste en el transporte de líquido de diálisis hacia la sangre²⁴.

Tiene los riesgos de aumentar el volumen sanguíneo del paciente y el ingreso de bacterias y pirógenos hacia la sangre. La filtración retrógrada se observa cuando se emplean dializadores de flujo alto con coeficientes de ultrafiltración mayores de 10ml/hr/mmHg. El ingreso de bacterias y pirógenos a la sangre, se favorece cuando se utiliza bicarbonato en el líquido de diálisis, el cual propicia el crecimiento bacteriano, y cuando no es satisfactorio, el tratamiento del agua para hemodiálisis, reutilizado de los dializadores ha aumentado en los últimos años, actualmente en los Estados Unidos alrededor del 60% de los pacientes reusan el dializador de fibra capilar hasta en más de 10 ocasiones.

Aunque algunos pacientes mejoran su tolerancia con dializadores reutilizados con máquinas automáticas que los lavan y desinfectan, la razón principal de su uso es la disminución del costo²⁵.

El agua que se utiliza para preparar el líquido de diálisis en los aparatos de hemodiálisis debe reunir tres requisitos: 1) que la concentración de las sustancias químicas orgánicas e inorgánicas sea menor a las consideradas que producen efectos adversos en el paciente; 2) que la cuenta de colonias del agua no exceda 200/ml y 3) que la presión, flujo y temperatura del agua sea adecuada para el sistema de hemodiálisis²⁶.

El equipo del tratamiento del agua para hemodiálisis incluye filtro de sedimentación, filtro de carbón activado, deionizadores y ósmosis inversa.

Debido a que en la diálisis corta la depuración de moléculas es alta, el ingreso de acetato al paciente puede exceder la capacidad metabólica de transformación de acetato a bicarbonato, lo cual conduce a valores de acetato en sangre altos, acidosis metabólica y efectos hemodinámicos indeseables del acetato²⁷. Por las razones anteriores, es necesario utilizar bicarbonato en el líquido de diálisis.

El bicarbonato de sodio en el líquido de diálisis, es considerado como un método más fisiológico para corregir el déficit de base y mantener un estado ácido-base apropiado en la sangre de los pacientes. El bicarbonato de sodio del líquido de diálisis debe reemplazar cualquier déficit crónico de base y el bicarbonato consumido en el período interdialítico.

Cuando se utiliza bicarbonato en el líquido de diálisis es necesario emplear tratamiento del agua, debido a que el bicarbonato favorece el crecimiento bacteriano.

Las máquinas actuales de hemodiálisis con tecnología moderna tienen: monitores de presión arterial y presión venosa, bomba de sangre, detector de aire, monitores de flujo sanguíneo, y de flujo de líquido de diálisis. Los monitores del líquido de diálisis incluyen: conductividad,

PH, temperatura, presión del dializado, y escape de sangre. Además las máquinas cuentan con pantallas visuales de comunicación y lecturas digitales, manejo de heparina, manejo de aguja única para acceso arterial y venoso, concentraciones programables en el líquido de diálisis de acetato, bicarbonato y sodio, control volumétrico de ultrafiltración, medición de tiempo efectivo de diálisis y equipo computarizado para registro y almacenamiento de datos.

El tratamiento de hemodiálisis fue empleado inicialmente en los hospitales, posteriormente se observó que era deseable el alejamiento de los pacientes del hospital, por lo que se utiliza la hemodiálisis en casa y la hemodiálisis en unidades satélites y extrahospitalarias. En todo el mundo la hemodiálisis en casa se utiliza con una frecuencia de 10%, aunque dicha frecuencia varía en los países. Una ventaja importante de la hemodiálisis fuera del hospital es la disminución del costo. Actualmente la mayoría de los pacientes reciben su tratamiento en unidades extrahospitalarias debido a que los hospitales que realizan todos los tipos de tratamiento en la insuficiencia renal crónica, incluyendo el trasplante renal no pueden absorber en su unidad a todos los pacientes que requieren este tratamiento.

Ha sido difícil definir lo que significa un tratamiento de hemodiálisis adecuado. Se han utilizado varios criterios para establecer la adecuación en hemodiálisis. Algunos investigadores sugieren que las moléculas medias con peso molecular entre 500 y 5000 daltons constituyen la toxicidad principal en la uremia, mientras que otros piensan que las moléculas pequeñas con peso menor de 500 daltons son la causa principal del síndrome urémico.

Uno de los criterios clínicos es obtener con la hemodiálisis en el paciente el bienestar general, la capacidad de seguir una dieta apropiada para obtener un estado nutricional aceptable, un peso corporal apropiado y alcanzar rehabilitación y calidad de vida aceptables en ausencia de síntomas y complicaciones urémicas, cardiovasculares y óseas. Entre los criterios bioquímicos principales de adecuación de diálisis que se han utilizado, se encuentran los valores en sangre de urea, creatinina, fósforo, calcio, hematócrito y albúmina. Recientemente se han utilizado la depuración de vitamina B₁₂ como marcador de extracción de moléculas medias y la cinética de urea para evaluar la extracción de moléculas pequeñas que incluye la medición de la depuración fraccional del volumen de distribución corporal de urea (KT/V) y el valor catabólico proteico (PCR)²⁸. Otro criterio de adecuación es la cinética de B2 microglobulina para conocer la depuración de esta molécula, que al retenerse causa amiloidosis sistémica²⁹.

El modelo cinético de urea, permite conocer en el paciente la generación de urea relacionada con la ingesta y catabolismo proteicos, la distribución corporal de urea y su eliminación por el dializador. Se ha calculado que un paciente de 70kg de peso, requiere de una depuración de urea semanal de 120 litros/semana y que la diálisis será adecuada si el KT/V es mayor de 0.9 y el PCR de 1.0, se ha observado que no es recomendable un KT/V menor de 0.9 ya que las manifestaciones urémicas se encuentran en más de la mitad de los pacientes.

El número de horas semanales de hemodiálisis que requiere un paciente, depende de su peso corporal, de la función renal residual, del flujo sanguíneo que se utiliza en la hemodiálisis y de la superficie y permeabilidad de agua y solutos de la membrana del dializador. Antes del año de 1974, los pacientes recibían tratamiento con hemodiálisis dos o tres veces por semana de 9 a 10 horas. A partir de ese año se redujeron las horas de hemodiálisis a 4 horas tres veces por semana, sin encontrar deterioro en el estado químico y clínico de los pacientes. Hay una tendencia actual a disminuir el tiempo de tratamiento con hemodiálisis corta de dos o tres horas tres veces por semana, debido a que se cuenta con avances tecnológicos como son los dializadores de eficacia y rendimiento elevados y control adecuado de la ultrafiltración. Habitualmente en la hemodiálisis corta, de eficiencia alta, se utilizan dializadores de área de superficie alta de 1.2 a 2.0m² de celulosa o sintético con depuración de urea elevada, velocidad de flujo sanguíneo alta de 300 a 500 ml/min y flujo de líquido de diálisis mayor de 500ml/min²⁹. La hemodiálisis de flujo alto consiste en realizar el procedimiento en un tiempo de 2.5 a tres horas tres veces por semana con dializadores que tienen membranas de flujo alto con un coeficiente de ultrafiltración mayor de 10 ml/hr/mmHg como el poliácridonitrilo, polisulfona, polimetilmetacrilato y cuprofan de flujo alto. El objetivo del tratamiento es aumentar el transporte convectivo y la eliminación de moléculas grandes, además de transporte alto por difusión de moléculas pequeñas.

Existe controversia sobre el efecto que tiene el acortamiento de la duración de la hemodiálisis sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Si no se controla adecuadamente la reducción del tiempo del tratamiento en hemodiálisis, puede condicionar que el paciente se encuentre subdializado con complicaciones interdiálisis aumentadas y extracción del líquido corporal inadecuado. Los resultados con tratamiento con hemodiálisis en los pacientes con insuficiencia renal crónica, deben ser evaluados en relación con la morbilidad y mortalidad, así como a la calidad de vida que se obtiene. Un reporte con

resultados buenos a largo plazo en 445 pacientes tratados con hemodiálisis en Francia en el año de 1992, menciona una supervivencia de 87% a los 5 años, 75% a los 10 años, 55% a los 15 años, 43% a los 20 años; las causas más frecuentes de muerte fueron cardiovasculares e infecciones y se recomienda que para alcanzar resultados satisfactorios se requiere de un control adecuado de la presión sanguínea con ultrafiltración, ingesta proteica con un PCR de 1.20 y un KT/V de 1.6 o mayor³¹. En el año de 1980, en Europa se reportó que 80% de los pacientes en hemodiálisis eran capaces de trabajar y el 40.7% de ellos se encontraban laborando a tiempo completo³².

La hemodiálisis es un tratamiento básico en el paciente con uremia crónica severa y tiene como alternativas la diálisis peritoneal y el trasplante renal.

Los objetivos futuros en hemodiálisis son disminuir la morbilidad y mortalidad con rehabilitación mejor de los pacientes con procedimientos más cortos y más confortables para lo cual será necesario mejorar la tecnología en aparatos y membranas de diálisis.

Referencias

- United States renal data system 1990 annual report IV. The demographics of ESRD. Am. J. Kidney Dis. 1990;16 (6): suppl 2: 28-33.
- United States renal data system 1990 annual report II. The magnitude of the ESRD problem Am. J. Kidney Dis. 1990;16 (6): suppl 2: 17-21.
- Kolff WJ, Berk H THJ. The artificial Kidney: a dialyser with a great area. Acta Med. Scand. CXVII fase II: 1944;121.
- Skeggs LT Jr., Leonard JR: Studies on an artificial Kidney: I. Preliminary results with a new type of continuous dialyser. Science, 1948;108: 212, August 27.
- Murray G: Development of an artificial Kidney, Arch. Surg 1947;55:505.
- Alwall N: On the artificial Kidney I. Acta Med. Scand. CXXXVIII, fase. IV: 1947;324.
- Scribner BH, Babb AL: Chronic hemodialysis in Seattle: 1960-66. Dialysis a Transplantation 1986;15 (1): 44.
- Merril JP, Schupak E, Cameron E: Hemodialysis in the home J.A.M.A., 1946;190:466-473.
- Brescia M, Cimino J, Appel K: Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. New Engl. J. Med. 1966;275:1089-1096.
- Lewis EJ, Foster M, De la Puente J.: Survival data for patients undergoing chronic intermittent hemodialysis. Ann. Intern. Med. 1969;70:311.
- Babb AL, Strind MJ, Uvelli DA: Quantitative description of dialysis treatment: A dialysis index. Kidney Int, 1975;7: 53-6 (suppl 2).
- Gotch FA, Sargent JA, Keen MI: Individualized quantified dialysis therapy of uremia. Proc. Clin Dial, Transplant. 1974;4: 27-32.
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance dialysis N. Engl. J. Med. 1974;290:697-70.
- Charra B, Calemar E, Cuche M: Control of hypertension and prolonged survival on maintenance dialysis. Nephron 1983;33:96-99.
- Alfrey AC, Legendre GR, Kachny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. New Engl. J. 1976;Med. 294: 184-187.
- Sherrard DJ: Renal osteodystrophy. Semin. Nephrol, 1986;6:56-67.
- Assenat H, Calemar E, Charra B: Hemodialyse; Syndrome du canal carpien et sub-amyloid material. Nouv Presse Med. 1980;9:1715-1718.
- Stone WJ, Haking RM: Beta 2-microglobulina amyloidosis in longterm dialysis patients Am. J. Nephrol. 1989;9:177-183.
- Eschbach JW, Engree JW: Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin N. Engl. J. Med. 1987;316:72-78.
- Scribner BH: A personalized history of chronic hemodialysis Am. J. Kidney Dis. 1990;16 (6) 511- 519.
- Lindsay RM: Optimization of dialysis by membrane type. Nefrologia 1990;10 (suppl 3): 6-10.
- Hauglustaine D, Water M, Michelsen P, Goebels J, Van-Deputte M: Hemodialysis membranes, serum B2-microglobulin and dialysis amyloidosis Lancet 1981;1: 1211.
- Herman JG: The building momentum of high flux, rapid time hemodialysis. Contemp. Dial Nephrol. 1987;8 (3): 24.
- Pollak VE, Shashikant K, Parnell SL, Levin NW: Repeated use of dialyzer is safe: Long-term observations on morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease. Nephron 1986;42: 217.
- Keshaviah P, Luchmann D, The importance of water treatment in hemodialysis and hemofiltration. Proc. Eur. Dial. Transpl Assoc. 1984;21:111.
- Vinay P, Prud'homme M, Vinet B, Courmoyer G, Acetate metabolism and bicarbonate generation during hemodialysis: 10 years of observation, Kidney Int. 1987;31: 1194.
- Ronco C: Problems related to backfiltration in hemodialysis. Nefrologia 1990;x Suppl 3: 33-43.
- Gotch FH, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Study (NCDS). Kidney Int. 1985;29: 526-534.
- Luno J, Ahijado F, De Vinuesa S, Martinez, MT, Gallego E, Valderrabano F, Junco E, Perez R: Hemodiálisis rápida de alta eficacia. Estudio prospectivo de dos años de seguimiento, Nefrologia 1990;x Suppl 3:54.
- Keshaviah P, Collins A: Rapid high-efficiency bicarbonate hemodialysis. Trans. Am. Soc. Artif. Intern Organs 1986;32 :17-23.
- Charra B, Calemar E, Ruffet M, Chazot CH, Terrat J.C, Vanet T, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int. 1992;41: 1286-1296.

III. Hemodiálisis de alta eficiencia

HECTOR PEREZ GROVAS*
JAIME HERRERA ACOSTA*

Hace más de 25 años la hemodiálisis crónica demostró ser un tratamiento capaz de prolongar la sobrevivencia de los pacientes renales lo que permitió el desarrollo de programas de trasplante renal, ofreciendo así una posibilidad real de rehabilitación a pacientes que anteriormente estaban condenados a morir poco tiempo después de que alcanzaban la etapa de insuficiencia renal terminal¹.

Por otra parte, en los últimos años la introducción de nuevas tecnologías en los sistemas de hemodiálisis han hecho que el procedimiento sea más efectivo y de menor duración, con lo cual se ha conseguido mejorar significativamente la calidad de vida del paciente en hemodiálisis crónica². A continuación señalaremos algunas de las características de los sistemas de hemodiálisis de alta eficiencia que se emplean en la actualidad.

En términos generales podemos decir que la hemodiálisis es un procedimiento que permite la extracción de toxinas urémicas, que corrige alteraciones hidroelectrolíticas asociadas a la uremia y que restaura el equilibrio ácido básico en los pacientes renales, crónicamente acidóticos, sin embargo, la hemodiálisis no supe ninguna de las funciones endócrinas o metabólicas del riñón.

La depuración de toxinas en hemodiálisis depende básicamente del flujo de sangre y de líquido dializante, así como de la permeabilidad de la membrana. En el caso de solutos pequeños como la urea, la depuración depende principalmente del flujo mientras que la permeabilidad de la membrana es poco importante, por el contrario en el caso de moléculas de mayor tamaño, la depuración no se modifica con el flujo, en cambio si aumenta considerablemente con membranas más permeables de polisulfona o de otros materiales biocompatibles que se utilizan en los sistemas de alta eficiencia³.

Otro de los objetivos de la hemodiálisis es la extracción de líquido retenido como consecuencia de la insuficiencia renal. Durante el procedimiento la extracción de líquido depende del gradiente de presión a través de la membrana de diálisis, del coeficiente de ultrafiltración de la membrana, del sistema de control y de los cambios en el sodio plasmático.

Tradicionalmente la extracción de líquido se conseguía aumentando la presión de la sangre dentro del dializador por medio de oclusión parcial de la línea de salida con una pinza que se regulaba manualmente, sin embargo el uso de membranas de alta permeabilidad y flujos de sangre más altos han hecho necesario que los sistemas de diálisis tengan un sistema de control de ultrafiltración muy preciso, pues de otra forma la extracción de líquido sería tal que llevaría al paciente al colapso circulatorio.

En los sistemas de control de ultrafiltración comúnmente utilizados en los equipos de alta eficiencia, el líquido de diálisis se encuentra en un sistema semicerrado en el cual el flujo de entrada es exactamente igual al de salida. Además consta de una bomba que extrae líquido del sistema a la velocidad que se desee. La extracción de líquido por la bomba crea un gradiente de presión a través de la membrana de diálisis que extrae la misma cantidad de la circulación del paciente. Con este sistema es posible establecer exactamente la cantidad de líquido y la velocidad que se desea ultrafiltrar en cada paciente durante la hemodiálisis.

Otro de los objetivos de la hemodiálisis es el control ácido básico. En la hemodiálisis convencional se utiliza acetato como *buffer* en el líquido de diálisis. El acetato se metaboliza en el ciclo de Krebs y genera una molécula de bicarbonato, además tiene la ventaja de que permite mantener el líquido de diálisis en soluciones concentradas que facilitan su almacenamiento y esterilidad, lo cual no es posible con bicarbonato pues precipita las sales de calcio y magnesio. Sin embargo, aunque el acetato ha resultado útil por más de 20 años, su uso tiene algunos efectos secundarios que son incompatibles con la hemodiálisis de alta eficiencia. Produce vasodilatación periférica que en algunos casos se manifiesta por hipotensión arterial y cuando se utilizan flujos sanguíneos altos, este efecto se acentúa importantemente, además puede ocurrir hipoxemia y activación de algunas citoquinas^{4,5,6}.

Para realizar hemodiálisis de alta eficiencia es indispensable utilizar bicarbonato en el líquido de diálisis, lo cual asegura estabilidad cardiovascular durante el procedimiento^{5,6}.

De acuerdo con lo anterior podemos señalar algunas de las características que definen a la hemodiálisis de alta eficiencia.

* Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Juan Badiano No.1 14030, México, D.F.

Menor tiempo de diálisis pues en periodos más cortos se obtienen los mismos resultados o mejores que con la diálisis convencional⁷. En algunos casos es posible reducir el tiempo por sesión hasta 2 horas. Esto se logra principalmente a través de utilizar flujos de sangre altos, superiores a 325 ml/min y en ocasiones cercanos a 500 ml/min³. Además es indispensable utilizar membranas biocompatibles y de alta permeabilidad que permitan la extracción de toxinas de peso molecular alto^{8,9}, se requiere también un sistema de control de ultrafiltración para adecuar la extracción de líquidos a los requerimientos de cada paciente³. Finalmente el dializante debe contener bicarbonato y debe ser preparado con agua de alta pureza. Para la purificación del agua se requiere de filtros que retienen partículas disueltas, filtros de carbón activado para remover compuestos con cloro, resinas de intercambio iónico para extraer sales de calcio y magnesio y posteriormente membranas de ósmosis inversa para remover más del 95% de las sales disueltas, y finalmente luz ultravioleta para destruir bacterias¹⁰. El empleo de agua sin la suficiente pureza con membranas de alta permeabilidad predispone al paso de pirógenos a la circulación del paciente.

En 1990 se adquirió en el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" el equipo para realizar hemodiálisis de alta eficiencia, sustituyendo al equipo convencional que se venía usando desde 20 años antes, lo cual nos permitió comparar la eficacia de ambos procedimientos en poblaciones semejantes de pacientes.

Se revisaron retrospectivamente las hemodiálisis realizadas entre febrero y agosto de 1991 y se compararon con las practicadas con el método convencional en el mismo periodo en 1990. La hemodiálisis convencional se realizó con máquinas Travenol RSP utilizando acetato en el dializante y membranas de cuprofán, mientras que la hemodiálisis de alta eficiencia se realizó con máquinas Fresenius, dializante preparado con bicarbonato y agua de alta pureza y membranas de polisulfona de alta permeabilidad. Los flujos sanguíneo y del dializante en un caso fueron 200 y 400 ml/min y en el otro 400 y 500 (Cuadro I).

El objetivo del estudio fue conocer si la eficacia de la hemodiálisis era comparable a pesar de reducir más de 30% el tiempo de diálisis, que en el caso de la hemodiálisis convencional siempre fue de 4 hrs, mientras que con la diálisis de alta eficiencia fue de 2.75 hrs.

La reducción del tiempo de diálisis permitió aumentar en igual proporción el número de procedimientos realizados, de 1790 hemodiálisis convencionales en 26 pacientes, se aumentó a 2320 con hemodiálisis de alta eficiencia en

45 pacientes. Además el empleo de membranas de polisulfona para ser de un material más resistente permitió aumentar al triple el promedio de reusos de los filtros dializantes (Cuadro II).

CUADRO I. CARACTERÍSTICAS DE HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL Y DE ALTA EFICIENCIA

Tipo de Diálisis	Convencional	Alta Eficiencia
Periodo	2-8/1990	2-8/1991
Tipo de Máquina	Travenol RSP	Fresenius
Dializante	Acetato	Bicarbonato
Membrana	Cuprofán	Polisulfona
Flujo Sang/Dial (ml/min)	240/400	400/500
Tiempo HD (hr)	4	2.75
No. de HD	1790	2320
Pts. Atendidos	26	45

CUADRO II. REUSO DE DIALIZADORES

Tipo de Diálisis	Convencional	Alta Eficiencia
Periodo	2-8/1990	2-8/1991
Tipo de Dializador	Cuprofán	Polisulfona
No. de HD	1790	2320
No. de Dializadores	120	48
Promedio de Reuso	14.9	48.3

La figura 1 muestra los resultados del promedio de nitrógeno de urea durante un ciclo de diálisis y el índice catabólico protéico que es una medida de la ingesta de proteínas calculada por los cambios en el nitrógeno de urea¹¹. Puede observarse que ambos parámetros fueron muy semejantes en ambos grupos de pacientes. Es decir con 2.75 hrs. de hemodiálisis de alta eficiencia se obtuvieron los mismos resultados que con 4 horas de diálisis convencional.

La figura 2 muestra la morbilidad observada con ambos procedimientos. Puede observarse que la complicación más frecuente como es habitual en hemodiálisis, fue la hipotensión transdiálisis¹², otras complicaciones fueron cefalea, calambres y náuseas, todas fueron significativamente menos frecuentes con diálisis de alta eficiencia, en cambio los calosfríos ocurrieron con más frecuencia con este procedimiento, lo cual se atribuyó a que un mayor número de estos pacientes tuvieron catéteres subclavios y posiblemente desarrollaron colonización bacteriana. Cabe señalar que en la literatura se ha documentado en algunos casos contaminación microbiana del bicarbonato utilizado para la preparación del líquido dializante¹³. No obstante, la hemodiálisis de alta eficiencia permitió un mayor número de hemodiálisis sin complicaciones (figura 3).

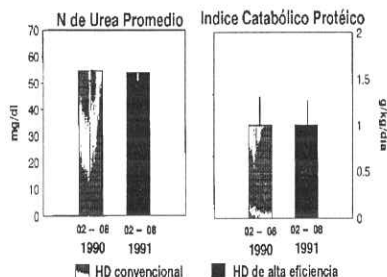


Figura 1. Valores promedio de la dinámica de urea durante el período de estudio.

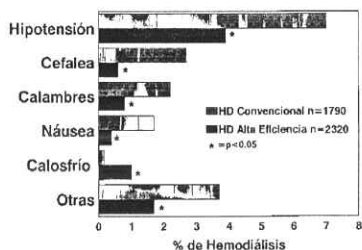


Figura 2. Morbilidad observada durante el período de estudio.

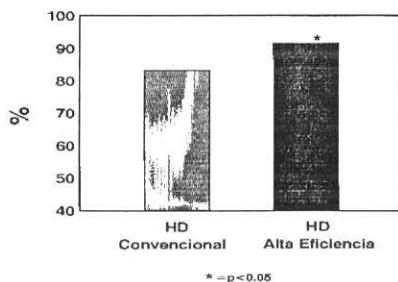


Figura 3. Porcentaje de HD sin complicaciones.

Respecto a la hipotensión transdiálisis conviene señalar que recientemente se agregó a nuestros equipos un módulo que permite registrar automáticamente la presión arterial periódicamente durante la hemodiálisis, lo cual detecta cambios de presión antes de que se manifiesten clínicamente y en consecuencia tratar la hipotensión tempranamente¹³. Con este procedimiento hemos logrado detectar tempranamente la hipotensión transdiálisis y reducir la frecuencia de hipotensión sintomática de 4% a tan solo 2% de los casos (figura 4).

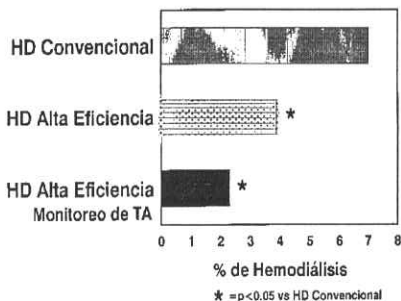


Figura 4. Frecuencia de sesión de hemodiálisis complicadas con hipotensión.

Otro de los parámetros evaluados fue la frecuencia de hipertensión arterial con ambos procedimientos. En el cuadro III podemos observar que el promedio de presión arterial fue semejante en ambos grupos, sin embargo, el porcentaje de pacientes hipertensos fue 50% menor en el grupo tratado con hemodiálisis de alta eficiencia. Esto probablemente se debe a un control más exacto de la ultrafiltración y en consecuencia de la hipervolemia.

CUADRO III. FRECUENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN HEMODIÁLISIS

Tipo de Diálisis	Convencional	Alta Eficiencia
Período	2-8/1990	2-8/1991
No. de HD	1790	2320
de Peso (kg)	1.3	1.2
Promedio TA(mmHg)	150/93	148/91
%Pts. Hipertensos	22.1	10.2*

* = p < 0.05

En conclusión:

1. La HD de AE permitió disminuir 30% el tiempo de diálisis y aumentar el número de pacientes atendidos.
2. El menor tiempo de HD no modificó los índices de adecuación de diálisis.
3. La HD de AE disminuyó significativamente la morbilidad.
4. El uso de bicarbonato y el monitoreo automático de TA permitió disminuir al mínimo la hipotensión transdiálisis.
5. El control volumétrico de la ultrafiltración redujo en 50% la hipertensión arterial.

Referencias

1. Brescia M., Cimino J., Appel K., Hurwicz B. Chronic hemodialysis using venopuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Eng J Med*, 1966; 275: 1089.
2. Van Stone J. Hemodialysis apparatus. En: Daugirdas T. (Ed) *Handbook of Dialysis*. Boston: Little, Brown and Co., 1988; 22.
3. Keshaviah P., High flux hemodialysis. En: Jacobson H., Striker G., Klahr S. (Eds). *The principles and practice of nephrology*. Philadelphia: BC Decker Inc., 1991: 270.
4. Hunt J., Chappel T., Henrich W., Rubin L. Gas Exchange during dialysis. *Am J Med* 1984; 77: 255.
5. Graefe U., Milutinovich J., Follette W., Vizo J., Bobb A., Scribner B. Less dialysis induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann Int Med* 1978; 88: 332.
6. Hakim R., Powtzer M., Tilton D., Lazarus M., Gottlieb M. Effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1985; 28: 535.
7. Collins A., Ilstrup K., Hanson G., Berkseth R., Keshaviah P. Rapid high efficiency hemodialysis. *Artific Organs*, 1986; 10:185.
8. Cheung A. Membrane biocompatibility. En: Nissenson A., Fine R., Gentile D. (Eds). *Clinical Dialysis*. Norwalk: Appleton and Longe, 1990: 84.
9. Sigdell J. Technical and functional considerations in choosing a hollow fiber dialyzer. En: Nissenson A., Fine R. *Dialysis Therapy*. Philadelphia: Hoxley and Belfus, 1986: 51.
10. Viecher D. Staying tuned in to the high tech world part 3: Water treatment update. *Dial Transplant*, 1990; 19: 119.
11. Goch F., Sargent J. A mechanistic analysis of the national cooperative dialysis study. (WCDS). *Kidney Int*, 1985; 28:526.
12. Daugirdas J. Dialysis hypertension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int*, 1991; 39: 233.
13. Keshaviah P., Shapiro F. A critical examination of dialysis induced hypotension. *Am J. Kidney Dis* 1982; 2: 290.
14. Ebben J., Leuhmann D., Collins A., Keshaviah P. Microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1987; 33: 269.

IV. El impacto de los órganos artificiales en el desarrollo de la ciencia médica

KAI VON APEN

El desarrollo de los órganos artificiales está acompañado de nuevos principios complejos, que han influenciado a las ciencias médicas y otras no médicas; esa interacción y la influencia de la aplicación a largo plazo del tratamiento del órgano artificial, puede ser demostrada mejor con la hemodiálisis crónica, ya que es uno de los métodos más avanzados de los órganos artificiales. Mundialmente más de 400 000 pacientes son tratados regularmente con la hemodiálisis (HD). La información acumulada de este tratamiento excede a otras aplicaciones de órganos artificiales y es idónea para ser utilizada para la investigación de los resultados de pacientes a largo plazo, así como su impacto en el desarrollo del síndrome urémico crónico. (Cuadro I).

CUADRO I.- FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LOS ÓRGANOS ARTIFICIALES.

1. Acumulación de conocimientos médicos:
 - Anatomía clínica, fisiología, farmacología, bioquímica.
2. Ciencias básicas.
3. Ciencias técnicas, ingeniería e informática.
4. Presupuesto del cuidado de la salud.
5. Consideraciones éticas, religiosas y filosóficas.

En los últimos treinta años de investigación sólo conocemos una parte de las complejas interacciones entre el cuerpo humano y los materiales biosintéticos. A la fecha, el conocimiento de la patogénesis del síndrome urémico y la influencia de intervenciones terapéuticas son un paralelo del desarrollo en tecnología, física, y química. Un ejemplo de esto es la proposición del término "toxinas de molécula mediana", la hipótesis surgió después de innovaciones sustanciales en el área de las membranas sintéticas, la cromatografía líquida y la filtración a través de filtros, lo que ha demostrado ser un fuerte estímulo para continuar el desarrollo de las membranas sintéticas e investigaciones sobre el comportamiento de las células sanguíneas durante el contacto con la membrana. Sin embargo más de veinte años después de introducir las moléculas medianas al conocimiento de la intoxicación sanguínea, más del cin-

cuenta por ciento de la población de HD continúa tratándose con membranas de celulosa que son poco permeables para estas moléculas, pero se ha demostrado que la mayoría de los síntomas de la uremia no pueden explicarse ni por acumulación media o baja de toxinas moleculares. (Cuadro II)

CUADRO II.- FASES EN EL DESARROLLO DE LOS ÓRGANOS ARTIFICIALES.

- 1.- Desarrollo del modelo prototipo.
- 2.- Experimentos.
- 3.- Primeros intentos (de la aplicación clínica).
 - Uso en la insuficiencia orgánica aguda.
 - Aplicación a corto plazo, "puente".
- 4.- Sustitución funcional en la insuficiencia crónica de diferentes órganos.
 - Mejoría de la sobrevida a largo plazo.
 - Variantes en el tratamiento.
- 5.- Rehabilitación a largo plazo.
 - Tratamiento inducido por los cambios específicos en el cuadro clínico de la insuficiencia crónica terminal.
 - Complejos horarios terapéuticos "tratamientos a la medida".

La aplicación clínica de las membranas del dializador altamente permeable crean condiciones de tratamiento diferente, que en ausencia de los aparatos apropiados dotados de monitoreo, pueden resultar complicaciones como la retrofiltración del dializado no estéril, cambios metabólicos inducidos por el acetato e inadecuada tasa de filtración con monitores controlados de presión.

Al principio la diálisis peritoneal (DP), y algún tiempo después la hemodiálisis, fueron aplicadas para influenciar y mitigar el síndrome de intoxicación en la insuficiencia renal aguda (IRA). Estos tratamientos tuvieron que servir como "puente" entre el deterioro y la restauración de la función del riñón. Después de ser introducidos ambos métodos con éxito a la práctica clínica se han desarrollado más ampliamente. En tiempos recientes fue posible crear otros métodos de desintoxicación extracorpórea continua (hemofiltración arteriovenosa continua, HAVC, hemofiltración benovenosa continua - HWC), no sólo para la IRA sino también para el tratamiento de la insuficiencia orgánica múltiple.

Con mayor confiabilidad y la seguridad del tratamiento extracorpóreo, vinieron los primeros intentos para tratar pacientes con uremia crónica. En la actualidad, con excepción del trasplante renal, no existe tratamiento capaz de extender la vida de los pacientes con insuficiencia renal terminal por más de 10 a 20 años. A pesar de la eficiente desintoxicación a largo plazo, se debe recordar que la HD y la DP son incapaces de sustituir la función renal completamente. La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), el método de DP usado con más frecuencia, a

veces tiene desventajas de desintoxicación inadecuadas (bajas depuraciones semanales para sustancias de bajo peso molecular, en mayor número de pacientes). Otra desventaja, es la peritonitis -las formas de infección bacteriana y fúngica- y la esteril (esclerosa). La HD tiene la característica no fisiológica de la desintoxicación intermitente, seguida por períodos de acumulación de productos metabólicos urémicos.

El siguiente paso importante en la terapia de la insuficiencia renal terminal se caracterizó por los intentos para reducir el déficit de las sustancias bioactivas, que se desarrollan con el deterioro de la función renal. Los ejemplos ilustrativos para esas intervenciones terapéuticas son las hormonas: la eritropoyetina y el 1,25 dihidroxicalciferol y, adicionalmente, la hormona para el crecimiento en los niños. La corrección parcial de la anemia y la notable mejoría de la osteopatía urémica por esas hormonas, ha resultado en una mejor rehabilitación mejor en los pacientes en diálisis. En muchos casos ha permitido una rehabilitación a un número de pacientes, que pueden regresar al trabajo, y algunos varones recobran la función sexual. (Cuadro III)

CUADRO III.- ORGANOS Y SISTEMAS INFLUENCIADOS POR EL SÍNDROME URÉMICO.

Corazón, vasos	Sistema respiratorio Sistema nervioso central
Sangre, médula ósea	Insuficiencia renal crónica Sistema nervioso periférico
Sistema inmune	Sistema endócrino
Huesos, articulaciones, tendones	Metabolismo
Piel	Aparato de reproducción

El tratamiento de HD a largo plazo ha podido abrir todavía otro capítulo en el libro de las enfermedades crónicas, la llamada modificación del cuadro clínico de la uremia después de aplicaciones repetitivas de un órgano artificial. Este tercer paso es uno de los más recientes desarrollos de la medicina. Los temas basados en interacciones entre el organismo humano y los órganos artificiales, empleará a muchos investigadores durante muchos años. Hoy en día la función de tales órganos como corazón, vasos sanguíneos, pulmones, la porción endócrina del páncreas y el hígado pueden ser sustituidas con la ayuda de dispositivos artificiales; de esto surgen muchas preguntas y problemas para su eficiente y razonable uso. Los investigadores clínicos siguiendo el principio *nihil nocere* establecen para ello un complejo sistema de conceptos y demandas. Un

resumen de estos es la definición de la biocompatibilidad, lo que caracteriza las interacciones complejas entre el organismo humano y diferentes biomateriales combinados en los dispositivos terapéuticos. La biocompatibilidad es mejor cuando no produce modificaciones en las funciones homeostáticas.

Un número de pacientes en tratamiento con HD por más de 10 años, desarrollaron un tipo de amiloidosis, caracterizado por la acumulación, transformación y deposición de beta-2 microglobulina o sus fragmentos². Es bien sabido que esta microglobulina representa la cadena ligera (beta) del complejo de la célula de la membrana HLA de las células nucleadas. En las personas con función renal normal la beta-2 microglobulina (B-2-m) se filtra libremente por el glomérulo y las proteínas moleculares se separan en los túbulos dentro de los residuos de los aminoácidos, que son reabsorbidos por las células tubulares; pero con la disminución de la función renal, este mecanismo se deteriora y la concentración de B-2-m aumenta. Las membranas de celulosas para HD son relativamente impermeables para las moléculas B-2-m y en los pacientes con insuficiencia renal terminal el nivel de suero es de 10 a 20 veces arriba del rango fisiológico. En los primeros reportes clínicos la amiloidosis urémica se describió sólo en pacientes con HD y se concluyó que la depuración peritoneal para la B-2-m era suficiente para evitar la acumulación de amiloides. Posteriormente un cuadro clínico similar de depósitos de amiloide, especialmente en huesos, articulaciones y tendones, se encontró en los pacientes en DP.

La hemofiltración, una modalidad de tratamiento más moderno, aumenta la depuración de B-2-m en los pacientes. Este método hace uso de las membranas sintéticas altamente permeables, con un coeficiente de filtración suficiente para sustancias hasta de 15-25 KD. Un intento reciente con tratamientos diarios de hemofiltración durante muchas semanas, no pudo sin embargo mantener depuraciones semanales suficientes para eliminar la B-2-m sintetizada y crear un balance corporal total negativo³. Esta investigación reveló posiblemente un nuevo signo patológico muy importante de la amiloidosis urémica. Si se considera que el principal componente de la B-2-m, es sintetizada por los leucocitos activados, se puede llegar a la conclusión que esto mejora la síntesis de B-2-m con las sesiones diarias de ultrafiltración. Esto es así ya que la activación permanente de los leucocitos después del contacto de la sangre con el biomaterial, dura horas, lo que incluye la posible secuela de un equilibrio permanente negativo de la B-2-m, aun con el uso de membranas altamente permeables, por el aumento de la síntesis realizada del biomaterial B-2-m y la distribución del sustrato en el compartimiento extracelular entre las sesiones de diálisis.

La producción y distribución de la B-2-m excede a la eliminada del flujo sanguíneo durante la HD, por los procesos de absorción y filtración de membranas. La terapia diaria con hemofiltración, por lo tanto, induce a la activación permanente de los leucocitos y puede mejorar el déficit inmuno-urémico.

Nuestro conocimiento actual se caracteriza por el hecho de que podemos predecir el nivel de activación en el complemento de los sistemas de coagulación y en los leucocitos y plaquetas para cada tipo de membrana de HD; está creciendo constantemente el descubrimiento de diferentes interacciones entre sistemas vivientes y los biomateriales. Una desventaja principal en el sistema investigado, es la falta de información acerca de los cambios inducidos por el tratamiento, después de que los glóbulos rojos y los compuestos plasmáticos activados al estar en contacto con los biomateriales en el sistema extracorpóreo, entran después al organismo. Es conocido que una parte sustancial de estos sistemas de defensa activados, funciona como una arma binaria. (Cuadro IV)

CUADRO IV.- SINTOMATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA ORGÁNICA EN LA ENFERMEDAD RENAL TERMINAL.

Síndrome urémico.	Aplicación del riñón artificial (Hemodiálisis)
1. Acumulación, intoxicación	
2. Insuficiencia	
3. Desregulación, reacciones compensatorias	

Los efectos perjudiciales para otras células o tejidos, se inician cuando dos o más componentes nocivos están presentes concurrentemente en el mismo sitio, las enzimas proteolíticas liberadas de los leucocitos activados sirven como un ejemplo⁴. Estas enzimas son destructivas sólo después de hacer inactivos a sus inhibidores, localizados en la superficie de células adheridas; la inactividad de las sustancias inhibitorias se logra por radicales libres de oxígeno, liberadas de los leucocitos activados. Las dos condiciones, por ejemplo la liberación de las enzimas proteolíticas y las síntesis aumentadas de algunos radicales libres de oxígeno son indicadas constantemente por el contacto con el biomaterial durante la HD. La metodología actual en investigación de biocompatibilidad provee conocimiento limitado en relación con esas reacciones dentro del organismo del paciente. Investigaciones recientes sobre los leucocitos obtenidos de individuos urémicos, han demostrado que el metabolismo oxidativo en esas células mejora aun antes del inicio del tratamiento de HD⁵, en estos estudios se reconoce que una parte sustancial de la reactividad celular modificada por la insuficiencia renal terminal es inducida, no por el tratamiento extracorpóreo, sino por el mismo síndrome urémico.

En contraste la aplicación de la HD en la insuficiencia renal aguda con la insuficiencia renal crónica, resulta de la repetida y prolongada homeostasis alterada y de la activación de los sistemas de defensa que son *sine qua non* en los pacientes urémicos crónicos, ya que son tratados de dos a tres veces por semana durante años, por lo que las células endoteliales, por lo tanto, están expuestas a los componentes sanguíneos activados durante múltiples eventos y son obligadas a "desarmar" o "imposibilitar" a esos innecesarios y hasta potencialmente autodestructores mecanismos. Como ejemplo podemos tomar el secuestro de los leucocitos activados en los capilares pulmonares, observados minutos después de iniciada una sesión de HD, que está acompañado por neutropenia y un aumento agudo del complemento del suero activado⁶. Un reporte reciente describe manifestaciones significativas de adherencias moleculares en las superficies celulares de los leucocitos, junto con la cascada descendente del complemento⁷.

Referencias

1. Klinkmann H, Falkenhagen D, Stefoni S, Bonomini V: Biocompatibility: a systems approach. *Contr Nephrol*, 1989; 70:213-262.
2. Floege J, Schaefer J, Koch KM, Shaldon S: Dialysis related amyloidosis: A disease of chronic retention and inflammation? *Kidney Int* 1992; 42:S78-S85.
3. Canaud B, Assoung A, Rerr P, Aznar R, Mion C: Failure of a daily hemofiltration programme using a highly permeable membrane to return B-2-microglobulin concentrations to normal in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1992;7:924-930.
4. Varani JA, Ginsburg I, Schuger L y col. Endothelial cell killing by neutrophils. Synergistic interaction of oxygen products and proteases. *American Journal and Pathology* 1989; 135:435-438.
5. Paul JL, Roch-Arveiller M, Man NK, Luong N, Maotti N, Raichvarg D: Influence of uremia on polymorphonuclear leukocytes oxidative metabolism in end-stage renal disease and dialyzed patients. *Nephron*, 1991; 57:428-32.
6. Kolb G, Fischer W, Muller T, y col: Granulocyte related biocompatibility of hemodialysis: inhibition of oxidative metabolism, degranulation reaction, enzyme release and leucocyte sequestration in the lung. *Int J Artif Organs*, 1989;12:294-8.
7. Alvarez V, Pulido R, Campanero MR, Paraiso V, de Landazuri MO, Sánchez-Madrid F: Differentially regulated cell surface expression of leucocyte adhesion receptors on neutrophils. 1991; 40:899-905.
8. Himmelfarb J, Gerard NP, Hakim RM: Intradialytic modulation of granulocyte C5a receptors. *J Am Soc Nephrol*, 1991; 2:920-6.
9. Dinarello C: Interleukin-1 and tumor necrosis factor and their naturally occurring antagonists during hemodialysis. *Kidney Int*, 1992; 42:S68-S77.

V. Futuro de la hemodiálisis

ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA

El futuro de la hemodiálisis periódica, como sinónimo del tratamiento crónico e intermitente del riñón artificial, es alentador al menos durante dos décadas, junto con el trasplante del riñón y la diálisis peritoneal, no será sustituido por ninguna otra terapia, serán tratamientos que se complementen. Vale la pena señalar que a mediados de este siglo, el cien por ciento de las víctimas de la uremia fallecían, la mortalidad era superior a la del cáncer. También es útil recordar que hace 30 años cuando en el Hospital General del Centro Médico Nacional se iniciaron los programas de hemodiálisis y de trasplante renal, sólo tenían acceso a estos, los sujetos menores de 35 años.

La tecnología de la hemodiálisis, para Lewis Thomas, entra en el capítulo de "Tecnología a la mitad del camino" ya que es altamente sofisticado pero primitiva y costosa y más que curar sólo va a prevenir la muerte.

¿Cómo fue posible que el riñón artificial se convirtiera en una forma de reemplazo agudo? Los aspectos éticos y financieros de la hemodiálisis crónica llevaron a que a fines de la década del 60, en EUA y otros países se establecieran los comités de selección de pacientes, para decidir quién debería vivir en tratamiento dialítico y quién no, fué en 1972, y por el clamor de los pacientes, que el Congreso de EUA, legisló para que el sistema *Medicare*, diera los fondos necesarios para el pago del tratamiento con hemodiálisis, constituyéndose en un avance político y social, según Scribner. Ya que la insuficiencia renal crónica es la única enfermedad para la que el Gobierno Federal de este país provee fondos, el argumento básico fue: "no es posible que la gente muera, cuando existe el tratamiento y dinero para pagarlo".

El futuro de la hemodiálisis podemos dividirlo en dos aspectos, el netamente científico-médico y el socioeconómico, y lo dividimos en dos territorios, el del mundo tecnológico, y el de México, país en transición. En EUA habrá a principios del año 2000 alrededor de un cuarto de millón de pacientes en hemodiálisis, entre otras causas porque para entonces habrá enfermos que ya lleven tres décadas en terapia de hemodiálisis y el número de riñones para trasplante cada vez escaseará más.

En lo que se refiere a la tecnológica se tiende a compactar el tamaño de los filtros de hemodiálisis (interpretados sólo como simples glomerúlos artificiales); al reducir el tiempo de tratamiento a menos de seis horas por semana, al perfeccionar las alarmas y la seguridad de las

máquinas y a superar los tipos actuales de las membranas (desde el celofán hasta las sintéticas), que no produzcan trastornos de inbiocompatibilidad, ni de inflamación crónica que evite el desarrollo de trastornos degenerativos como la amiloidosis.

La aplicación de los modelos matemáticos en la llamada diálisis adecuada, ha producido una modificación sustancial en la prescripción de la diálisis, esto nos ha llevado a una encrucijada entre cuatro factores: 1) la función renal residual del paciente, 2) la alimentación del mismo (específicamente la ingesta proteica), 3) la generación de urea y 4) la capacidad dialítica del filtro de hemodiálisis; sin embargo lo paradójico es que se ha vuelto a los parámetros primarios de catalogar la eficacia de la hemodiálisis, mediante el control de la presión arterial, regulación de líquidos, la reducción porcentual de la urea y mantener los valores normales de albúmina sérica. No olvidar los progresos en las vías de acceso vascular a corto y largo plazo para que el paciente pueda movilizar su sangre fuera del torrente vascular a un litro por minuto. Dos hechos que hablan del progreso en la terapia médica de las complicaciones de la uremia crónica, es que contamos con el calcitriol y la eritropoyetina humana recombinante, el primero para regular el metabolismo del calcio y del hueso del paciente, y la segunda para recuperar la anemia crónica de estos pacientes. La farmacoterapia superó a la ingeniería biomédica al menos por ahora.

El proyecto del riñón biónico retoma en la tecnología futura, y una de sus ventajas, es que actuará cuando sea necesario como lo hace el riñón sano de los seres humanos. No solamente será una ventaja su tamaño reducido, sino que suplirá otras funciones no solamente las glomerulares, y se utilizará en estos organoides la combinación de los órganos artificiales con los procedimientos quirúrgicos de trasplante de órganos, mejorando también los procesos de inmunomodulación, incluyendo los xenoinjertos.

Se debe tener presente el control de calidad del tratamiento a largo plazo, tanto en el paciente como la que presta determinada unidad y desde luego la calidad terapéutica hemodialítica que ofrece un país a sus pacientes; y

para ello es necesario conocer cinco tendencias: 1) población de pacientes, 2) qué pacientes acceden al tratamiento, 3) quiénes proveen el tratamiento, 4) el pago que reciben y 5) el control de calidad; para ello habrá que tener un registro local, regional, institucional o nacional.

En nuestro país, en los últimos años se ha notado un renaciente interés en la hemodiálisis, por cuatro razones: la. su eficiencia, 2a. su superioridad ante la diálisis peritoneal, 3a. la sensación de bienestar y recuperación del enfermo y 4a. la sorprendente disminución de costo por tratamiento. Lo anterior nos llevará a la necesidad de realizar adaptaciones de nefrólogos en este campo y será necesario incrementar a tres años la residencia en nefrología; se tendrá que dar énfasis en la capacitación de enfermeras y la creación de la carrera de técnico en diálisis. Esa mayor preparación deberá influir en dos hechos básicos, el primero que no existen unidades con personal no capacitado y el segundo que las compañías no quieran trazar las políticas ni recomendaciones, en esta terapia hemodialítica.

El crecimiento progresivo de la hemodiálisis crónica, sin lugar a dudas, refleja aumento en la necesidad de practicar mayor número de trasplantes y de mejor calidad, ya que no convendría al retorno del paciente con un fallido trasplante a corto plazo, como lamentablemente sucede ahora con frecuencia.

Se requerirá de cuidadosos estudios económicos y de factibilidad para que no se encarezca el tratamiento en México, todo ello llevará seguramente, a que en un futuro inmediato surja el tratamiento que hasta ahora existe en poca escala, y que es la *hemodiálisis crónica*. A medio centenario de la invención por Kolff de su máquina hemodializadora, que ha demostrado ser el más difundido, y con ello podremos destinar a los pocos nefrólogos del país al control clínico de los pacientes y a sumarnos a la investigación mundial sobre la enfermedad renal y la progresión de la insuficiencia renal crónica. Para un futuro más halagador de los pacientes y de la comunidad nefrológica en México, es menester que se revise el pasado, y no cometer los errores que han entorpecido la terapia crónica de los sujetos urémicos en el presente.