



Efectos adversos a polisulfona durante la sesión de hemodiálisis

M. D. Arenas, M. T. Gil, M. A. Carretón, A. Moledous y B. Albiach

Servicio de Nefrología. Hospital Perpetuo Socorro. Alicante.

RESUMEN

Tradicionalmente las reacciones a dializadores durante la hemodiálisis se han relacionado con la sensibilización al óxido de etileno o con membranas celulósicas no biocompatibles, como el cuprofan o derivados. Sin embargo hay que tener en cuenta la posibilidad de reacciones a otras sustancias presentes durante la sesión de hemodiálisis. Las reacciones adversas a membranas biocompatibles del tipo polisulfona no son frecuentes, pero se han descrito casos de reacciones anafilactoides relacionados con ellas.

Presentamos un caso que presentó varios episodios de broncoespasmo durante la diálisis con varios dializadores, todos ellos polisulfonas de diferentes fabricantes y con diferentes métodos de esterilización, en los que la única alternativa terapéutica fue la diálisis con membranas de celulosa modificada (triacetato de celulosa).

Palabras clave: ***Alergia. Hemodiálisis. Polisulfona. Reacción de hipersensibilidad. Anafilaxia. Eosinofilia.***

ADVERSE REACTIONS TO POLISULPHONE MEMBRANE DIALYZERS DURING HEMODIALYSIS ABSTRACT

SUMMARY

The majority of severe hypersensitivity reactions in hemodialysis (HD) patients has been due to sensitization to ethylene oxide or to non-biocompatible membrane dialyzers like cupramonium membrane. However could be the possibility of adverse reactions with others hemodialysis substances. Adverse reactions with biocompatible polysulphone membranes are not frequent, but some authors described anaphylactoid reactions related to them.

An severe clinical syndrome of bronchoespasm during hemodialysis with several biocompatible polysulphone membranes made by different manufacturers and with a variety of sterilization methods is presented here. The following day he was dialyzed on an cellulose triacetate dialyzer and the hemodialysis treatment was uneventful.

This case report demonstrates the complex nature involving a hypersensitivity reaction to HD.

Key words: ***Allergy. Hemodialysis. Polysulphone. Hypersensitivity reaction. Anaphylaxis. Eosinophilia.***

Correspondencia: M.^a Dolores Arenas Jiménez
Servicio de Nefrología. Hemodiálisis
Hospital Perpetuo Socorro
Pza. Dr. Gómez Ulla, 15
03013 Alicante. España
E-mail: lola@olemiswebs.com

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad asociadas a hemodialisis son un tema complejo, y aunque ha sido bien documentado en la literatura, todavía existen aspectos inexplorados.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad descritas en pacientes en diálisis han sido secundarias a sensibilización al óxido de etileno (OE)¹⁻³, o con membranas celulósicas no biocompatibles, como el cuprofan o derivados. Sin embargo hay que tener en cuenta la posibilidad de reacciones a otras sustancias presentes durante la sesión de hemodiálisis⁴. Las reacciones a los dializadores se refieren a todas las secuelas anormales producidas por la interacción entre los constituyentes de la sangre y la membrana de hemodiálisis. Estas reacciones pueden dividirse en Tipo A (reacciones de hipersensibilidad) y Tipo B (reacciones no específicas). Se han propuesto diversos mecanismos implicados como activación del complemento, leucostasis pulmonar, hipersensibilidad al óxido de etileno, interacción entre la membrana AN69 y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y la contaminación del dializado⁵.

La anafilaxis representa un diagnóstico clínico basado en la historia y en el examen físico, y se manifiesta con síntomas de obstrucción de la vía aérea, reacción generalizada en la piel, en especial enrojecimiento, prurito y urticaria, hipotensión y/o sintomatología gastrointestinal. Estos síntomas se deben a la acción sobre los tejidos de los mediadores liberados tras la degranulación de los mastocitos, especialmente la histamina y los mediadores lipídicos, tipo leucotrienos y factor activador de las plaquetas. Los tejidos afectados pueden ser vasos sanguíneos, glándulas mucosas, músculo liso y terminales nerviosas. La anafilaxia aparece típicamente de forma inmediata, y se manifiesta a los pocos minutos de la exposición al antígeno. También se han descrito reacciones más tardías, que aparecen al cabo de horas de la reacción inicial. La liberación de los mediadores por los mastocitos pueden estar desencadenadas por factores mediados por IgE o no. Así, las reacciones de hipersensibilidad se pueden dividir en anafilácticas (mediadas por IgE) o anafilactoides (no mediadas por IgE)⁶.

Se presenta un caso que presentó varios episodios de broncoespasmo relacionados con varios dializadores, todos ellos polisulfonas de diferentes fabricantes y con diferentes métodos de esterilización, en los que la única alternativa terapéutica fue la diálisis con membranas de celulosa modificada (triacetato de celulosa).

CASO CLÍNICO

Varón de 51 años que inició tratamiento renal sustitutivo mediante hemodiálisis en julio de 2001 por

Insuficiencia renal crónica secundaria a nefroangiosclerosis. Presentó una reacción alérgica con urticaria tras la administración de cloxacilina y estaba catalogado de alergia a contrastes yodados. No tenía historia de asma bronquial. Desde el inicio de hemodiálisis y hasta la actualidad ha presentado niveles de eosinófilos intermitentemente elevados (entre el 4 y el 9%).

En noviembre de 2001 presentó el primer cuadro de hipotensión brusca y broncoespasmo inmediatamente después de iniciar la hemodiálisis coincidiendo con el cambio de un dializador de diacetato de celulosa esterilizado con rayos gamma a otro dializador de baja permeabilidad de polisulfona esterilizada con óxido de etileno (F8, 1,8 m de superficie). El tratamiento de diálisis fue interrumpido inmediatamente sin retornar la sangre al paciente y el cuadro remitió tras la administración de 5 mg de polaramine IV, 200 mg de hidrocortisona, oxigenoterapia y aerosoles con ventolín.

Ante la sospecha de alergia al óxido de etileno en la siguiente diálisis se sustituyó el dializador F8 por un F10HPS (polisulfona de media permeabilidad de 2,4 m, esterilizada con vapor) y se cebaron el dializador y las líneas (esterilizadas con radiación gamma) con 2 L de suero salino sin heparina, produciéndose un cuadro de similares características a los dos minutos de iniciada la diálisis (dificultad respiratoria con broncoespasmo e hipotensión severa). Tras este episodio volvió a su filtro previo de diacetato de celulosa sin que ocurrieran más reacciones. En febrero de 2002 se probó el cambio al filtro 180 MHP (dializador de alta permeabilidad de polietersulfona, esterilizado con rayos gamma de otro fabricante) apareciendo un broncoespasmo severo a los 30 minutos de iniciada la diálisis que requirió suspender la misma y tratamiento con oxigenoterapia, broncodilatadores, corticoides y antihistamínicos.

Tras esta reacción se sustituyó el filtro de polisulfona por otro de triacetato de celulosa de media permeabilidad esterilizado con rayos gamma, sin que volviera a presentar sintomatología durante las sesiones de hemodiálisis.

La determinación de IgE específica frente a óxido de etileno, formaldehído y látex fue negativa. El cultivo del líquido de hemodialisis mostró < 10 UFC/ml y < 0,125 U/ml de endotoxinas.

DISCUSIÓN

Las reacciones tipo A empiezan habitualmente a los pocos minutos de iniciada la hemodiálisis, inmediatamente después de entrar en contacto la sangre del circuito de diálisis con el paciente; en algunos

casos, la reacción puede retrasarse más de 30 minutos desde el inicio del tratamiento. Las reacciones más severas pueden producir disnea, pérdida de conciencia, hipotensión, parada cardíaca y muerte³.

Tradicionalmente las reacciones tipo A se consideraba que ocurrían en 4 de cada 100.000 diálisis aproximadamente. En un estudio realizado en centros de hemodiálisis del Reino Unido con el propósito de investigar la prevalencia de reacciones de hipersensibilidad de primer uso con los dializadores disponibles, sugería que 1 en 20 a 1 en 50 pacientes podían ser susceptibles a presentar una reacción anafilactoide con un nuevo dializador al mismo tiempo, mientras que el riesgo de reacción en una única diálisis era de aproximadamente 1 en 1.000 a 1 en 5.000. Esto demostraba que la magnitud del problema era mayor de lo que se había sospechado⁷. Estas reacciones no se relacionaron ni con un tipo de membrana o dializador determinado, ni con una determinada técnica de diálisis o procedimiento de cebado, pero en aquellos pocos pacientes que sufrían reacciones repetidas los problemas se evitaban incrementando el volumen de salino en el lavado inicial del dializador o cambiando por otro tipo de membrana⁵.

Una causa clásica de este tipo de reacciones es el óxido de etileno (OE), el cual se usa para esterilizar las fibras de los dializadores. La alta prevalencia de sensibilización al OE y la frecuencia impredecible, y potencialmente peligrosa, de reacciones anafilácticas a OE ha llevado a la conclusión de que se debe eliminar la esterilización de los dializadores con OE, ya que existen modalidades de esterilización alternativas disponibles menos peligrosas. Las reacciones relacionadas con AN69 son un segundo grupo, relacionado probablemente con la generación de bradiquininas mediadas por la membrana y que incrementa su frecuencia junto a inhibidores de la enzima convertora de angiotensina⁸.

La primera reacción se produjo con una polisulfona esterilizada con OE (F8, polisulfona, 1,8 m, baja permeabilidad), por lo que la primera sospecha fue que el causante fuera el OE; sin embargo, la misma reacción se sucedió al cambiar a otra membrana esterilizada con vapor (F10HPS, 2,4 m, media permeabilidad) y a una tercera membrana (BLS 719 G, polietersulfona, 1,8 m, alta permeabilidad). Aún así, existen otros materiales presentes en las unidades de hemodiálisis que sin formar parte directamente del circuito de hemodiálisis interaccionan con él, como jeringas, agujas, sistemas de infusión, etc., que pueden estar esterilizados con OE, y que podrían intervenir en estas reacciones en pacientes altamente sensibilizados a OE. No obstante, en nuestro paciente los anticuerpos IgE específicos frente a OE fueron negativos.

Se ha sugerido que las reacciones de hipersensibilidad pueden ser minimizadas cebando el dializador

con 2 L de suero salino a 37 grados y evitando el paso al paciente del líquido que había estado en contacto con el dializador^{9,10}. Desde la primera reacción, de forma sistemática, se lavaba el sistema con 2 litros de suero salino y se desechaba el suero en su totalidad, y tras la primera reacción se cambió el dializador por otro que no estuviera esterilizado con OE. Sin embargo, existen casos en los que estas reacciones persisten a pesar del doble lavado de los dializadores y el uso de diferentes membranas y métodos de esterilización, como fue nuestro caso¹¹. Otros autores sugieren un efecto protector de la hipersensibilidad asociada a hemodiálisis al lavar las membranas previamente con bicarbonato o soluciones alcalinas, postulando que un PH ácido aumenta la generación bradiquininas en el momento de la interacción con la membrana¹². En lo que respecta al reuso de dializadores las opiniones son controvertidas, y aunque se han descrito como una medida para reducir la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad asociadas a dializadores, también puede ser causa de un incremento de estas reacciones debido a la presencia de restos de desinfectante en el dializador¹³.

Hay que tener en cuenta que todos los materiales presentes en el circuito de hemodiálisis pueden ser causa de reacciones anafilactoideas. El problema es que la identificación de los materiales implicados en estas reacciones no son fácilmente identificables, debido a que no existen test cutáneos para estudiarlos. Nuestro paciente presentó 3 reacciones de hipersensibilidad consecutivas en los primeros 30 minutos de diálisis con diferentes dializadores, de diferente tamaño, permeabilidad, sistema de esterilización y fabricante. Las dos primeras reacciones se sucedieron con polisulfonas de Fresenius, y persistieron a pesar del cambio de fabricante (Sorin). Todas tenían en común ser polisulfonas o derivados de la misma. Estas reacciones desaparecieron al cambiar el tipo de membrana e iniciar diálisis con triacetato de celulosa. Las membranas sintéticas de polisulfona son capaces de activar la vía del complemento, pero generalmente los productos derivados de esta activación son absorbidos desapareciendo su efecto. Sin embargo se han descrito casos en la literatura de reacciones anafilactoideas severas en relación con membranas biocompatibles, como la polisulfona¹⁴ y de hipersensibilidad cruzada a varios tipos de membranas como polimetilmetacrilato, polisulfona, y policarbonato¹⁵. Las reacciones para cada polisulfona podían diferir según el fabricante, pudiendo presentar la reacción con una polisulfona de un fabricante pero no con la misma membrana de otra casa comercial¹², es por ello que se hizo la tercera tentativa de uso de polisulfona en nuestro paciente. Por otra parte, un estudio ha demostrado al medir los cambios que se producen en el

receptor de la membrana plaquetaria (GPIIb/IIIa), que el triacetato de celulosa puede ser más biocompatible que la polisulfona. El Triacetato de celulosa inducía menos cambios en el receptor y producía una menor alteración de la agregación plaquetaria¹⁶.

Se han observado repetidas reacciones similares a las de hipersensibilidad en los primeros 5 minutos de la diálisis en un pequeño número de pacientes tratados con membranas de alto flujo, hipotizando que en presencia de líquido contaminado y membranas de alto flujo puede existir retrofiltración de pirógenos a través de la membrana al compartimento sanguíneo produciendo este tipo de reacciones. Esto es más probable que ocurra al inicio de la hemodiálisis debido a los rápidos cambios en los gradientes de presión hidrostática a través de las membranas de diálisis; y los síntomas ocurrían sólo durante las diálisis con membranas de alto flujo, pero no con membranas de cuprofan¹⁷. Nuestro paciente utilizó tres tipos de membrana, las dos primeras de baja y media permeabilidad, y el análisis de líquido de hemodiálisis no mostraba existencia de bacterias ni endotoxinas.

Otras sustancias pueden precipitar reacciones anafilactoides, como la heparina, tanto la heparina sódica como la de bajo peso molecular^{18,19}. En este caso las reacciones se sucedieron antes incluso de administrar la heparina, y el lavado del dializador se realizaba con 3 litros de suero fisiológico limpio.

En las reacciones de hipersensibilidad se liberan mediadores preformados de los mastocitos y basófilos, y produce la síntesis de otros mediadores químicos. Los agentes liberados incluyen histamina, prostaglandinas (PGD₂, PGF_{2a}), leucotrienos (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄), factores activadores plaquetarios, y triptasa. Tras la exposición al antígeno, se desarrollan los síntomas entre 5 y 60 minutos con un inicio más precoz en los casos en los que la introducción del alérgeno es a través de la vía parenteral. Para el diagnóstico de una reacción de estas características es importante monitorizar niveles de histamina y triptasa en el momento del evento. Los niveles de histamina en plasma se elevan entre 5 y 10 minutos después de la activación de los mastocitos, pero vuelven a sus niveles basales después de 30 a 60 minutos. Los niveles séricos de triptasa, una proteasa específica de los mastocitos, alcanza el pico máximo 1 hora después de la reacción anafiláctica y permanece elevada durante aproximadamente 6 horas.

Los pacientes con diátesis alérgica y eosinofilia parecen estar predispuestos a este tipo de reacciones. Nuestro paciente mostraba niveles intermitentemente elevados de eosinófilos y tenía antecedentes de reacciones de hipersensibilidad previas. Se ha descrito que la eosinofilia puede estar presente entre el 13-25% de los pacientes en hemodiálisis y se ha asocia-

do con alergia a dializadores y exagerada activación del complemento durante la HD²⁰. Su etiología es desconocida. La eosinofilia puede ser inducida por una reacción alérgica a los materiales de hemodiálisis, como el OE, aunque también se ha descrito en pacientes no tratados con materiales esterilizados con este gas. La activación del complemento puede producir citoquinas, y la administración de interleucina-2 (IL-2) se ha descrito como causa de eosinofilia. La producción celular de citoquinas en respuesta a la HD no es uniforme. La eosinofilia es un marcador clínico útil de producción exagerada de citoquinas en relación con la HD. La producción exagerada de citoquinas depende de la respuesta individual y esta probablemente relacionada con la atopia²¹.

Las reacciones que se producen al inicio de la diálisis suelen ser más severas y aquellos pacientes con historia previa de reacción inmediata y severa de hipersensibilidad tiene un mayor riesgo de anafilaxia en el futuro²². El tiempo desde la exposición, la vía de exposición, y la cantidad de antígeno administrado son los riesgos individuales de repetir episodios de anafilaxia, de modo que la exposición a altas dosis de antígeno por una ruta que produce una rápida absorción (p. ej., intravenosa) incrementará el riesgo de repetidos episodios anafilácticos. El pronóstico clínico (la intensidad de la reacción) no está influenciada solamente por el grado de sensibilización, sino también por otros factores concomitantes: hay individuos que sólo desarrollan la reacciones de anafilaxia si coexiste la exposición al antígeno con una infección, ejercicio físico, estrés psicológico o medicación concomitante (p. ej., beta bloqueantes)²³.

Aquellos pacientes que han experimentado anafilaxia deben ser evaluados por un alergólogo. Estas respuestas exageradas pueden estar relacionadas en parte con un sustrato de atopia subyacente. A pesar de la mejora en la biocompatibilidad de los materiales utilizados en diálisis y de los nuevos métodos de esterilización, la técnica de hemodiálisis por sus características (exposición repetida a diferentes sustancias por vía intravenosa) puede favorecer la sensibilización a alguno de los materiales de diálisis, en pacientes especialmente predispuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caruana RJ, Hamilton RW, Pearson FC: Dialyzer hypersensitivity syndrome: possible role of allergy to ethylene oxide. Report of 4 cases and review of the literature. *Am J Nephrol* 5 (4): 271-4, 1985.
2. Lemke HD, Heidland A, Schaefer RM: Hypersensitivity reactions during haemodialysis: role of complement fragments and ethylene oxide antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 5 (4): 264-9, 1990.

M. D. ARENAS y cols.

3. Bommer J, Ritz E: Ethylene oxide (ETO) as a major cause of anaphylactoid reactions in dialysis (a review). *Artif Organs* 11 (2): 111-7, 1987.
4. Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG: Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. *Nephrology (Carlton)* 10 (3): 317-20, 2005.
5. Amore A, Guarnieri G, Atti M, Schena FP, Coppo R: Use of alkaline rinsing solution to prevent hypersensitivity reactions during hemodialysis: data from a multicentre retrospective analysis. *J Nephrol* 12 (6): 383-9, 1999.
6. Luskin AT, Luskin SS: Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther* 3 (7): 515-520, 1996.
7. Nicholls AJ: Hypersensitivity to hemodialysis: the United Kingdom experience. *Artif Organs* 11 (2): 87-9, 1987.
8. Salem M, Ivanovich PT, Ing TS, Daugirdas JT: Adverse effects of dialyzers manifesting during the dialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Supl. 2): 127-37, 1994.
9. Ansoerge W, Pelger M, Dietrich W, Baurmeister U: Ethylene oxide in dialyzer rinsing fluid: effect of rinsing technique, dialyzer storage time, and potting compound. *Artif Organs* 11 (2): 118-22, 1987.
10. Kraske GK, Shinaberger JH, Klaustermeyer WB: Severe hypersensitivity reaction during hemodialysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78 (2): 217-20, 1997.
11. Yang RC, Lindsay RM: Dialyzer reactions in a patient switching from peritoneal dialysis to hemodialysis. *Hemodial Int* 9 (2): 120-6, 2005.
12. Chamberlain D: Emergency medical treatment of anaphylactic reactions. Project Team of the Resuscitation Council (UK). *J Accid Emerg Med* 16: 243, 1999.
13. Pegues DA, Beck-Sague CM, Woollen SW y cols.: Anaphylactoid reactions associated with reuse of hollow-fiber hemodialyzers and ACE inhibitors. *Kidney Int* 42 (5): 1232-7, 1992.
14. Ohashi N, Yonemura K, Goto T y cols.: A case of anaphylactoid shock induced by the BS polysulfone hemodialyzer but not by the F8-HPS polysulfone hemodialyzer. *Clin Nephrol* 60 (3): 214-7, 2003.
15. Tanoue N, Nagano K, Matsumura H: Use of a light-polymerized composite removable partial denture base for a patient hypersensitive to poly(methyl methacrylate), polysulfone, and polycarbonate: a clinical report. *J Prosthet Dent* 93 (1): 17-20, 2005.
16. Kuragano T, Kuno T, Takahashi Y y cols.: Comparison of the effects of cellulose triacetate and polysulfone membrane on GPIIb/IIIa and platelet activation. *Blood Purif* 21 (2): 176-82, 2003.
17. Bigazzi R, Atti M, Baldari G: High-permeable membranes and hypersensitivity-like reactions: role of dialysis fluid contamination. *Blood Purif* 8 (4): 190-8, 1990.
18. Kanda E, Kida Y, Suzuki H y cols.: Role of cytokines in anaphylactoid reaction with marked eosinophilia in a hemodialysis patient. *Clin Exp Nephrol* 8 (4): 384-7, 2004.
19. Ueda A, Nagase S, Morito N y cols.: Anaphylactoid reaction induced by low-molecular-weight heparin in a hemodialysis patient. *Nephron* 87 (1): 93-4, 2001.
20. Röckel A, Klinke B, Hertel J y cols.: Allergy to dialysis materials. *Nephrol Dial Transplant* 4: 646-652, 1989.
21. Hertel J, Kimmel PL, Phillips TM, Bosch JP: Eosinophilia and cellular cytokine responsiveness in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3 (6): 1244-52, 1992.
22. Reisman RE: Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 12: 535, 1992.
23. Ring J, Brockow K, Behrendt H: History and classification of anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 257: 6-16, 2004.