

Hipersensibilidad al acetato y a la membrana de acetato de celulosa

F. Caravaca, J. J. Cubero, M. Arrobas, J. L. Pizarro y E. Sánchez Casado

S. Nefrología. Hospital Insalud. Badajoz.

RESUMEN

Se describe un caso de reacción anafiláctica intradiálisis en íntima relación con la exposición a un baño de acetato. El cambio a un programa de hemofiltración con una membrana de acetato de celulosa y un líquido de reposición con lactato no produjo sintomatología aguda intradiálisis, pero sí un estado alérgico crónico durante diecisiete meses, caracterizado por ataques asmáticos, eosinofilia, niveles elevados de IgE y un infiltrado pulmonar reticulonodular difuso.

Dicha sintomatología mejoró de forma espectacular con el cambio a un baño de bicarbonato y un dializador de fibra hueca de cuprofán. Un test de provocación inhalatorio con acetato desencadenó una reacción anafiláctica.

Se discute sobre las posibles causas de reacciones anafilácticas en relación con la hemodiálisis.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Anafilaxia. Acetato. Acetato de celulosa.**

HYPERSENSITIVITY REACTIONS RELATED TO ACETATE

SUMMARY

We describe a case of a 35-year-old female with end-stage renal disease on regular hemodialysis programme 5 years ago, who suddenly developed an anaphylactic reaction related to acetate dialyzate. She was transferred to a hemofilter using a cellulose acetate membrane and lactate as a replacement buffer. With this change, the patient showed a good tolerance to the procedure, but she began to complain of asthmatic attacks at home, and laboratory data showed a hypereosinophilia with high serum IgE levels. The subsequent evolution (17 months) was characterized by an increase in the frequency of asthmatic attacks, rise in eosinophil counts and IgE level. A chest X-rays disclosed diffuse reticulonodular infiltrations throughout the lung.

The patient was again transferred to hemodialysis using a Cuprophan hollow fiber and bicarbonate dialyzate without acetate. With this change the asthmatic attacks subsided and a dramatic fall in eosinophil count and IgE level was observed.

A bronchial provocation test confirmed the adverse effect of acetate in this patient.

We discuss hypersensitivity reactions related to hemodialysis.

Key words: **Hemodialysis. Anaphylaxis. Acetate.**

Correspondencia: F. Caravaca.
S. Nefrología.
Hospital Insalud Infanta Cristina.
Avda. Elvas, s/n.
06006 Badajoz.

Introducción

Las reacciones de hipersensibilidad en relación con la hemodiálisis comenzaron a ser descritas de un modo aislado a mediados de la década de los setenta. En primer lugar se demostró el poder alergénico, tanto *in vivo* como *in vitro*, del óxido de etileno utilizado como esterilizante de los materiales plásticos biomédicos^{1, 2}. Más tarde, Aljama y cols.³ observaron cómo la formación de anafilotoxinas durante la hemodiálisis podía ser la causa precipitante de ataques asmáticos en una paciente con predisposición alérgica. Hoy y Cestero⁴ describieron posteriormente dos casos de anafilaxia y eosinofilia en relación con la hemodiálisis, atribuyendo la responsabilidad del cuadro al formaldehído usado como esterilizante en la reutilización de una fibra capilar de celulosa regenerada, observando una mejor tolerancia cuando el capilar de estos pacientes era esterilizado con óxido de etileno y no reutilizado. Este último hecho no sólo no sería confirmado en ninguna descripción posterior, sino que prácticamente todas las publicaciones sobre las reacciones de hipersensibilidad en relación con la diálisis tendrían como denominadores comunes la fibra de cuprofán no reutilizada y el óxido de etileno. De esta forma se llegó a acuñar el término de «síndrome del primer uso» o del «dializador nuevo»⁵⁻⁷ para describir las reacciones de hipersensibilidad que ocurrían con el estreno de un dializador de cuprofán y que se obviaban con su reutilización. A partir de entonces ha habido autores que han creído ver en el cuprofán^{5, 8-12} o en el óxido de etileno¹³⁻¹⁶ a los únicos causantes de estos cuadros de anafilaxia en diálisis.

Quizá, como añadiendo algo de confusión en todo este tema, Ei y cols.¹⁷ describen un caso de eosinofilia y asma en íntima relación con el acetato de diálisis. A continuación queremos describir un caso bastante similar al de estos autores.

Descripción clínica

Mujer, de treinta y cinco años, diagnosticada de insuficiencia renal terminal por nefropatía de reflujo. En programa de hemodiálisis crónica desde cinco años antes. Durante este período no había presentado problemas significativos y negaba antecedentes alérgicos o respiratorios.

A los cinco minutos del comienzo de una de las diálisis notó prurito generalizado, opresión precordial, disnea y parestesias en miembros inferiores. A la exploración física la enferma mostraba hipotensión y sibilancias diseminadas en ambos hemitórax. Los síntomas mejoraron notablemente al poner el dializador en seco, continuando la diálisis tras la administración de corticoides y metilxantina. Investigando sobre los materiales utilizados en las diálisis de esta paciente, se comprobó que no se había realizado

ningún cambio en el último año (tabla I). Tampoco estaba tomando ninguna medicación sospechosa de ser causante de fenómenos de hipersensibilidad. Únicamente se observó un incremento en el número de eosinófilos en sangre periférica en los últimos tres meses (fig. 1). En la siguiente diálisis desarrolló un shock anafiláctico con edema de glotis a los pocos minutos de su inicio. Como primera medida se intentó obviar la membrana de cuprofán, utilizando una membrana de acetato de celulosa en un hemofiltro, con un «buffer» de reposición de acetato, pero al primer minuto de la infusión de este líquido de nuevo apareció la sintomatología anafiláctica. De esta forma comenzamos a sospechar del acetato como agente causal del cuadro, por lo que se intentó una nueva diálisis con un líquido de reposición de lactato. Con este cambio la paciente toleró excelentemente la hemofiltración, aunque a partir de este momento comenzó a referir ataques asmáticos fuera de la diálisis, con una significativa mayor frecuencia los días que se dializaba. Durante los meses siguientes se demostró un gran incremento en el número de eosinófilos en sangre periférica, así como de la IgE (fig. 1). Se descartaron otras causas de eosinofilia. Tampoco surtió efecto la eliminación del óxido de etileno como esterilizante del dializador y líneas.

La evolución posterior (diecisiete meses) se caracterizó por un incremento en la frecuencia y severidad de los ataques asmáticos, una eosinofilia periférica de hasta 15.000/mm³, con niveles de IgE de 900 mU/ml., y en las radiografías seriadas de tórax comenzó a observarse un patrón de infiltración reticulonodular difuso (fig. 2). Este progresivo deterioro hizo replantearnos el problema, pensando en la membrana de acetato de celulosa como posible agente alergénico. De esta forma la paciente fue transferida de nuevo a hemodiálisis con una membrana de cuprofán y un baño de bicarbonato totalmente exento de acetato. Con estas medidas se consiguió una dramática mejoría del cuadro clínico, con una espectacular caída de los niveles de IgE y del número de eosinófilos (fig. 1).

Para confirmar el efecto del acetato en esta paciente se realizó un test de provocación bronquial, dándole a inhalar tres soluciones isotónicas con 35 mEq/l. de bicarbonato, 35 mEq/l. de lactato y la misma concentración de acetato, respectivamente. Las inhalaciones de bicarbonato y lactato no produjeron ninguna alteración, mientras que el acetato le desencadenó una tos severa, con sensación de opresión torácica, disnea, sibilancias e hipotensión, síntomas que remitieron tras la administración de corticoides intravenosos. Además, y de forma accidental, la paciente fue dializada de nuevo con un baño de acetato, desarrollando los síntomas de anafilaxia al primer minuto de la conexión del baño.

Once meses después la paciente continuaba asintomática, con una eosinofilia entre 500 y 700/mm³ y niveles de IgE de 160 UI/ml., quedando como única

Tabla I. Componentes de diálisis y respuesta clínica

Dializador	Esterilizante	Líneas	Baño	Clínica
Cuprofán, capilar	ETO	PVC	Acetato	Anafilaxia
Acetato de celulosa	ETO	PVC	Acetato	Anafilaxia
Acetato de celulosa	ETO	PVC	Lactato	Asma y eosinofilia
Cuprofán, capilar	ETO	PVC	Bicarbonato	Asintomática

Todos los dializadores y líneas fueron cebados con dos litros de suero salino 0,9 %.
ETO = óxido de etileno; PVC = cloruro de polivinilo.

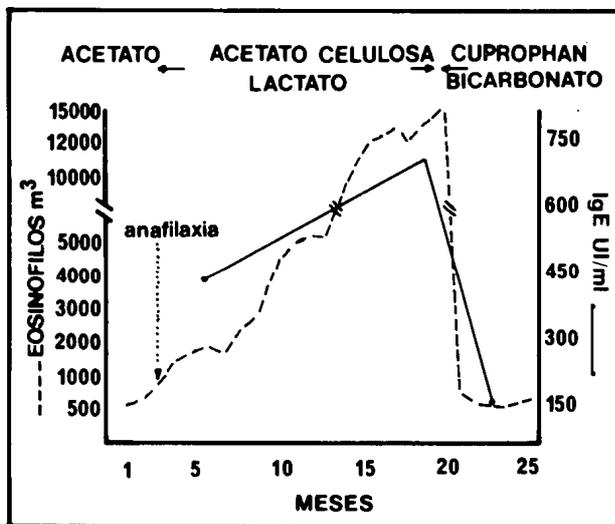


Fig. 1.—Perfil de eosinófilos y de IgE sérica en relación con los distintos cambios efectuados en el programa de diálisis de esta paciente.



Fig. 2.—Radiografía de tórax a los diecisiete meses de evolución, mostrando un patrón de infiltración reticulonodular difusa.

secuela el infiltrado reticulonodular en ambos pulmones. La paciente rehusó la realización de una biopsia pulmonar. Doce meses después falleció a causa de un shock séptico secundario a una salmonelosis. Una muestra de suero congelada y extraída durante el período de su sintomatología alérgica demostró posteriormente la ausencia mediante RAST de anticuerpos IgE específicos al óxido de etileno.

Discusión

El acetato, «buffer» de reposición en hemodiálisis de muy extendido uso desde su introducción por Mion en 1964¹⁸, es una sustancia de bajo peso molecular presente en condiciones fisiológicas a nivel intracelular, cuya metabolización genera bicarbonato y que tiene como ventaja para su utilización en hemodiálisis la estabilidad en soluciones con sales de calcio y magnesio. Se han descrito diversos efectos

secundarios por el uso del acetato en diálisis, como una discutida inestabilidad cardiocirculatoria¹⁹⁻²¹, contribución a la hipoxemia intradiálisis²², acidosis por mala metabolización («intolerancia al acetato»)²³ y un aumento en la síntesis de ácidos grasos²⁴. Ei y cols.¹⁷ describieron por primera vez un caso en el que el acetato estaba en íntima relación con reacciones anafilácticas en un paciente sometido a hemodiálisis crónica. Estos autores hacían referencia al acetato como un potencial modificador del estado alérgico de muchos pacientes en diálisis o como un causante directo de broncospasmo. En nuestro caso, aunque no tuvimos la oportunidad de realizar pruebas de demostración *in vitro*, el acetato pudo haber actuado a través de un mecanismo alérgico.

Las reacciones de hipersensibilidad en hemodiáli-

sis son complicaciones extraordinariamente infrecuentes, pero potencialmente graves. Es un hecho realmente llamativo que la gran mayoría de las descripciones de reacciones anafilácticas intradiálisis coincidieran tras la introducción de la fibra de cuprofán²⁵. Posteriormente se han realizado estudios amplios donde se observa una menor incidencia de este tipo de reacciones en dializadores de celulosa regenerada²⁶ o de cuprofán en forma de bobina²⁷. Por tanto, parece indudable una cierta relación entre las reacciones de hipersensibilidad en diálisis con la membrana de cuprofán en forma de capilar o placa¹⁰. De hecho, la maniobra más frecuentemente utilizada ante una reacción de este tipo en hemodiálisis es la retirada del dializador de cuprofán, como hicimos en nuestra paciente. Dicha membrana podría ser la causante de reacciones anafilácticas a través de la generación de C3a y C5a en interacción con la sangre del paciente²⁸, que finalmente conduciría a la degranulación de basófilos y liberación de sustancias vasoactivas responsables del fenómeno. Se trataría, pues, de una reacción pseudoalérgica. Pero todavía queda en el aire por qué este tipo de reacciones no ocurren con una mayor frecuencia, debido tanto al extendido uso del cuprofán como a la formación de anafilotoxinas en todos los casos. Quizá, como demuestran Hakim y cols.⁸, en aquellos pacientes con sintomatología achacable al uso de cuprofán se comprueban unos niveles más elevados de C3a des-arginina, metabolito estable del C3a, interpretable como una mayor activación del complemento en base a una susceptibilidad individual.

Por otro lado, la exposición crónica a sustancias inertes con poder alérgico, como es el caso del óxido de etileno, conduce a una sensibilización con una frecuencia aproximada al 12 % en la población de diálisis^{13, 15} y entre 1 y 20 % de aquellas personas no sometidas a diálisis, pero con frecuentes exposiciones a materiales plásticos esterilizados con esta sustancia^{29, 31}. Entre los factores que pueden influir sobre esta incidencia figura en lugar destacado el método de cebado del dializador y líneas^{14, 25}. Pero a pesar de esta alta tasa de sensibilización entre la población de diálisis, tan sólo una pequeña proporción de pacientes con anticuerpos IgE específicos al óxido de etileno desarrollan reacciones anafilácticas. Por tanto, de nuevo tendríamos que invocar una susceptibilidad alérgica individual, hecho que se recoge con cierta frecuencia en las historias de pacientes con reacciones anafilácticas intradiálisis, o, como apuntan otros autores¹⁶, la presencia o ausencia de anticuerpos IgG antióxido de etileno bloqueantes o protectores del fenómeno de hipersensibilidad.

Pero además, para que la sensibilización a una sustancia determinada sea capaz de causar una reacción anafiláctica, es necesario o un contacto con niveles altos del alérgeno o un proceso adyuvante o aditivo a la reacción³². Siraganian y Hook³³ demostraron cómo la degranulación de basófilos podía rea-

lizarse de una forma independiente y aditiva a través del C5a y la IgE. Por tanto, la hipótesis de un fenómeno aditivo entre la formación de anafilotoxinas por el uso del cuprofán y la sensibilización a una determinada sustancia no parece despreciable, y podría explicar la frecuente asociación entre el cuprofán y la presencia de anticuerpos específicos al óxido de etileno en los procesos anafilácticos relacionados con la diálisis. Por contra, esta hipótesis no explicaría por qué las reacciones de hipersensibilidad ocurren con menor incidencia en dializadores de celulosa regenerada que tienen la misma capacidad de producción de anafilotoxinas (al menos en la generación de C3a) que el capilar de cuprofán²⁶. Tal vez, como han apuntado otros autores³⁴, el poliuretano de los soportes del capilar de cuprofán tiene una mayor capacidad de adsorción de sustancias potencialmente alérgicas como el óxido de etileno.

En resumen, las reacciones de hipersensibilidad en hemodiálisis se pueden explicar, en primer lugar, por un estado de predisposición alérgica individual (tanto a la sensibilización de determinadas sustancias como a la generación anormalmente elevada de anafilotoxinas). Tras la sensibilización entraría el paciente en un estado alérgico latente, que, dependiendo de diversos factores, como la cantidad de exposición al alérgeno o el desarrollo de anticuerpos bloqueantes, se traduciría en una mayor o menor sintomatología. Pero la diálisis con una membrana de cuprofán, bien sea generando anafilotoxinas potenciadoras de la reacción de hipersensibilidad, bien a través de una mayor exposición a la sustancia alérgica, o por ambos mecanismos, conduciría a una sintomatología más severa.

Para poder explicar en el caso descrito cómo el acetato pudo actuar a través de un mecanismo alérgico, no tenemos más remedio que acudir al terreno de la especulación. Es probable que pudiera haberse comportado como un hapteno, de forma similar a como se cree que actúa el óxido de etileno¹. Así, las cantidades masivas aportadas con un baño de acetato provocarían un shock anafiláctico, mientras que la exposición a restos de acetato en la membrana de acetato de celulosa mantendrían un estado alérgico crónico.

Estimamos remota la posibilidad de que el cuadro descrito estuviera en relación con una sensibilización al óxido de etileno. Aunque la medición de la IgE específica al óxido de etileno mediante radioalergosorbentest (RAST) es una prueba que puede dar falsos negativos³⁰, en ningún momento se objetivó una relación entre las manifestaciones clínicas y la exposición a este esterilizante, mejorando la paciente de forma espectacular con el cambio a un baño de bicarbonato, sin obviar el óxido de etileno ni modificar las pautas de cebado del dializador y líneas.

En conclusión, creemos que ante cualquier reacción de hipersensibilidad en hemodiálisis es necesario una exhaustiva investigación sobre potenciales

sustancias alergénicas, incluyendo al acetato. Posiblemente con el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos para la identificación de otros probables alérgenos relacionados con la diálisis, podemos tener una idea más clara del papel responsable que se atribuye en la actualidad tanto al cuprofan como al óxido de etileno.

Bibliografía

- Poothullit J, Shimizu A, Day RP y Dolovich J: Anaphylaxis from product(s) of ethylene oxide gas. *Ann Intern Med* 82:59-60, 1975.
- Gutch CF, Eskelson CD, Ziegler E y Ogden DA: 2-chloro-ethanol as a toxic residue in dialysis supplies sterilized with ethylene oxide. *Dial Transplant* 5:21, 1976.
- Aljama P, Brown P, Turner P, Ward MK y Kerr DNS: Haemodialysis-triggered asthma. *Br Med J* 2:251-252, 1978.
- Hoy WE y Cestero RVM: Eosinophilia in maintenance hemodialysis patients. *J Dial* 3:73-87, 1979.
- Key J, Nahmias M y Acchiardo S: Hypersensitivity reaction on first-time exposure to cuprophan hollow fiber dialyzer. *Am J Kidney Dis* 2:664-666, 1983.
- Popli S, Ing TS, Daugirdas JT, Kheirbek AO, Viol GW, Vilbar RM y Gandhi VC: Severe reactions to Cuprophan dialyzers. *Artif Organs* 6:312-315, 1982.
- Chenoweth DE, Cheung AK, Ward DM y Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Comparison new and re-used dialyzers. *Kidney Int* 24:770-774, 1983.
- Hakim RM, Breillat J, Lazarus JM y Port FK: Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Eng J Med* 311:878-882, 1984.
- Kessler M, Maurice F, Moneret-Vautrin DA, Hurault de Ligny B, Caraman PL y Huriet C: Réactions anaphylactiques au cours de l'hémodialyse: responsabilité de la membrane de dialyse (Cuprophan). *Néphrologie* 5:119-122, 1984.
- Stephens GW, Bernard DB e Idelson BA: Anaphylaxis: an unusual complication of hemodialysis. *Clin Nephrol* 24:99-102, 1985.
- Bhat K, Lee SMK y Lozano J: Anaphylactic reaction on subsequent exposure to Cuprophan hollow fiber dialyzer: a case report. *Ann Allergy* 52:282-284, 1984.
- Michelson EA, Cohen L, Dankner RE y Kukzycki A: Eosinophilia and pulmonary dysfunction during Cuprophan hemodialysis. *Kidney Int* 24:246-249, 1983.
- Dolovich J, Marshall CP, Smith EKM, Shimizu A, Pearson FC, Sugona MA y Lee W: Allergy to ethylene oxide in chronic hemodialysis patients. *Artif Organs* 8:334-337, 1984.
- Nicholls AJ y Platts MM: Anaphylactoid reactions during haemodialysis are due to ethylene oxide hypersensitivity. *Proc EDTA-ERA* 21:173-177, 1984.
- Marshall C, Shimizu A, Smith EKM y Dolovich J: Ethylene oxide allergy in a dialysis center: prevalence in hemodialysis and peritoneal dialysis population. *Clin Nephrol* 21:346-349, 1984.
- Caruana RJ, Hamilton RW y Pearson FC: Dialyzer hypersensitivity syndrome: Possible role of allergy to ethylene oxide. *Am J Nephrol* 5:271-274, 1985.
- Ei K, Hanai I, Horiuchi T, Hanai J, Gotoh H, Hirasawa Y, Gejyo F y Aizawa Y: Hemodialysis-associated asthma in a renal failure patient. *Nephron* 25:247-248, 1979.
- Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST y Scribner BH: Substitution sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Internal Organs* 10:110-113, 1964.
- Aizawa Y, Ohmori T, Imai K, Nara Y, Matuoka M e Hirasawa Y: Depressant action of acetate upon the human cardiovascular system. *Clin Nephrol* 8:477-480, 1977.
- Mansell MA, Crowther A, Laker MF y Wing AJ: The effect of hyperacetatemia on cardiac output during regular hemodialysis. *Clin Nephrol* 18:130-134, 1982.
- Vélez RL, Woodart TD y Henrich WL: Acetate and bicarbonate hemodialysis in patients with and without autonomic dysfunction. *Kidney Int* 26:59-65, 1984.
- Garella S y Chang BS: Hemodialysis associated hypoxemia. *Am J Nephrol* 4:273-279, 1984.
- Novello A, Kelsch RC y Easterling RE: Acetate intolerance during hemodialysis. *Clin Nephrol* 5:29-32, 1976.
- Heuck CC y Ritz E: Hyperlipoproteinemia in renal insufficiency. *Nephron* 25:1-7, 1980.
- Villarreal F: Incidence of hypersensitivity in hemodialysis. *Artif Organs* 8:278-280, 1984.
- Potempa LD, Daugirdas JT, Gandhi VC, Ivanovich PT e Ing TS: Regenerated cellulose (RC) versus cuprammonium cellulose (CC) capillary dialyzers: Anaphylactic reactions and complement activation (abstract). *Kidney Int* 31:243, 1987.
- Ing TS, Daugirdas JT, Potempa LD, Dinh N y Gandhi VC: Coil versus capillary cuprammonium cellulose (CC) dialyzers: Discrepancy between incidence of anaphylactic reactions and complement activation (abstract). *Kidney Int* 31:234, 1987.
- Chenoweth DE, Cheung AK y Henderson LW: Anaphylactic formation during hemodialysis: Effect of different dialyzer membrane. *Kidney Int* 24:764-769, 1983.
- Hiner EE: Report on plasmapheresis donor reactions. *Plasma Quarterly (Winter):*4, 1983.
- Leitman SF, Boltansky H, Alter HJ, Pearson FC y Kaliner MA: Allergic reactions in healthy plateletpheresis donors caused by sensitization to ethylene oxide gas. *N Eng J Med* 315:1192-1196, 1986.
- Bommer J, Wilhelms OH, Barth H, Schindele H, Frosch P, Reitingen J y Ritz E: ETO hypersensitivity in non-haemodialyzed patients with and without atopy (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 1:110, 1986.
- Godfrey RC: Respiratory disorders including atopy. *Immunology in Medicine*, 2nd Ed. Eds. Holborow EJ and Reeves WG: 393-412. Academic Press, London and New York, 1983.
- Siraganian RP y Hook WA: Complement-induced histamine release from human basophils. II. Mechanism of the histamine release reaction. *J Immunol* 116:639-646, 1976.
- Henne W, Dietrich W, Pelger M y Von Sengbusch G: Residual ethylene oxide in hollow-fiber dialyzers. *Artif Organs* 8:306-309, 1984.