

# Reacciones alérgicas a las membranas sintéticas en Hemodiálisis

Rafael Pérez García<sup>a</sup>, Patrocinio Rodríguez Benítez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

<sup>b</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Fecha actualización: 02/02/2021

TEXTO COMPLETO

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la hemodiálisis se han descrito varios tipos de reacciones adversas "alérgicas", que aparecen durante la sesión de hemodiálisis (HD). Estas reacciones que no siempre se han debido a mecanismos alérgicos, se producen por la interacción de la sangre con los componentes del circuito sanguíneo extracorpóreo. Se pueden entender como una manifestación de la bioincompatibilidad de los materiales utilizados [1] [2] [3]. Se han ido conociendo sus causas y en la mayoría de las veces, se han podido corregir.

Las primeras reacciones se describieron en relación con la utilización del óxido de etileno como esterilizante de las líneas y dializadores [4] [5] [6]. El óxido de etileno se ha ido sustituyendo por otros sistemas de desinfección como el vapor de agua o los rayos gamma [6]. Las primeras membranas celulósicas, tipo Cuprophan, eran capaces de activar el complemento y provocar hipoxia por secuestro pulmonar leucocitario [1] [7] [8] [9]. Estas membranas han evolucionado hasta el triacetato de celulosa asimétrico (ATA) desapareciendo esta complicación [10]. El uso combinado de membranas de AN69 e IECAS condicionó reacciones adversas asociadas a un aumento de bradiquininas, lo que se solucionó modificando la membrana al AN69-ST [11] [12] [13]. Por otro lado, no podemos olvidar que pueden aparecer reacciones adversas relacionadas con la medicación administrada intradiálisis y con los contaminantes del líquido de diálisis, con una epidemiología completamente distinta.

Desde hace años, se vienen describiendo reacciones asociadas al uso de membranas sintéticas, generalmente polisulfonas, que se han calificado de "alérgicas", "de hipersensibilidad" o

"anafilácticas" [14] [15] [16] [17]. Se barajan varias posibles causas que se están intentando corregir.

## CLÍNICA DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LAS MEMBRANAS SINTÉTICAS DE HEMODIÁLISIS.

Las reacciones asociadas al uso de membranas sintéticas en HD (RAMS) pueden ser precoces o tardías, agudas o subagudas, graves o menos graves, lo que condiciona que la clasificación clínica clásica en tipo A / B no sea útil, incluso puede dificultar el diagnóstico.

Las formas de presentación, de más a menos frecuente, son: disnea, hipotensión, broncoespasmo, tos, vómitos y otros síntomas digestivos, dolor precordial, prurito, urticaria, fiebre, cefalea y confusión. En los casos más graves se ha descrito hasta parada cardio-respiratoria y muerte [14] [16] [17]. La eosinofilia y la hipoxia son frecuentes [17]; también se puede encontrar trombopenia [18]. En la mitad de los casos, aparece en la primera semana de la exposición al dializador causante [16], pero este intervalo puede alargarse hasta 36 meses. En 2/3 de los casos, los síntomas aparecen en los primeros 30 minutos de la sesión de HD, pero puede aparecer en cualquier momento de la misma [16]. Los pacientes que sufren una reacción aguda, grave y precoz, con disnea e hipotensión, son diagnosticados fácilmente. El problema radica en aquellos con sintomatología menos específica y tardía, y que en muchas ocasiones tardan en diagnosticarse o no se diagnostican, lo que conlleva que esta patología esté infradiagnosticada.

El prurito en los pacientes en HD es un síntoma frecuente y sus causas son múltiples [19]. Se han descrito pacientes en HD, en los que el prurito mejoró al cambiar de dializador. Por poner un ejemplo, en una serie de nueve pacientes en HD tratados con dializadores de polisulfona o PMMA que presentaban prurito persistente, no explicable por otras causas, después de cambiar el dializador a uno con membrana de triacetato de celulosa (ATA®) el prurito mejoró en 7 de ellos [20].

En pacientes en HD se ha descrito fiebre de origen alérgico, que en ocasiones puede simular una infección. Se describe el caso de un paciente con un cuadro febril, que persistió meses hasta que se descartó un origen infeccioso y se sospechó una causa alérgica. Cuando se cambió el dializador de polisulfona a triacetato de celulosa (TAC) los síntomas del paciente desaparecieron [21].

El dolor precordial asociado a hipotensión intradiálisis es otro tipo de presentación de las RAMS. Delgado Córdova y cols. [22] describen a una paciente que presentaba episodios de hipotensión y dolor precordial intradiálisis. Tras el cambio a otro dializador, BG 2.1 U ® de polimetilmetacrilato

(PMMA), mejoró la tolerancia a las sesiones y con la posterior sustitución a una membrana de TAC, no volvió a presentar episodios hipotensivos. En la analítica presentaba discreta eosinofilia y trombocitopenia que también desaparecieron con el cambio de la membrana. Otro caso semejante es descrito por Martín-Navarro y cols. [23]. Se trata de un varón de 86 años, con importante comorbilidad, que se dializaba con un dializador Polyflux® y que durante un mes presentó episodios de hipotensión y clínica anginosa intradiálisis. Posteriormente, con la exposición a varios dializadores con membranas sintéticas, comenzó con clínica cambiante: broncospasmo e hipotensión arterial severa, sensación de quemazón generalizada y urticaria. Al cambiar a Triacetato de celulosa (TAC) (Sureflux®), no presentó más RAMS.

La mayoría de las publicaciones sobre RAMS corresponden a casos aislados, como los que hemos presentado [18] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36]. Existen muy pocas publicaciones en las que se agrupen varios casos [14] [16] [17].

Se debe sospechar una RAMS en pacientes en diálisis con dializadores sintéticos y con clínica aguda o crónica intradiálisis, no explicada por otras causas. La eosinofilia, el aumento de triptasa sérica o la hipocomplementemia ayudan al diagnóstico diferencial.

## EPIDEMIOLOGÍA

Son muy pocos los estudios epidemiológicos publicados sobre las RAMS. En 1993, Simon y cols [37] realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la incidencia de reacciones anafilactóides en HD, con membranas celulósicas y sintéticas y el papel de los IECAS en las mismas: estudiaron 1536 pacientes de 30 centros de diálisis (122694 sesiones) durante un periodo de 6 meses de observación. Encontraron una incidencia anual de 0.17/1000 sesiones, con membranas celulósicas y 4.2/1000 sesiones, con membranas sintéticas. La proporción de "reacciones alérgicas" era 10-20 veces mayor con las membranas sintéticas y 3-4 veces mayor en pacientes tratados con IECAS. La prevalencia de "reacciones alérgicas" graves era del 0.25% en el total de la población estudiada y del 0.5% en pacientes tratados con membranas sintéticas.

En un estudio realizado en España, entre 2015 y 2017 y el que se recogen 1561 pacientes, pertenecientes a 9 unidades de HD, se encuentra una prevalencia de pacientes con RAMS del 2.37% [17].

Cuando se estudia la incidencia/prevalencia de RAMS en una población en HD, se debe corregir por el número de pacientes, incidentes o prevalentes en HD y no en función de las sesiones de HD. Esto

es así porque el paciente diagnosticado de RAMS se comienza a dializar con TAC y no vuelve a tener reacciones alérgicas en las siguientes sesiones. En España, entre los años 2014 y 2018, los dializadores de TAC se han utilizado exclusivamente para dializar a los pacientes diagnosticados de RAMS. En muy pocas ocasiones, se han utilizado membranas de PMMA® o Evodial®. Con el dato de consumo de TAC en España durante estos años y los datos de prevalencia en HD del REER, hemos calculado la prevalencia de pacientes con RAMS. En la (Figura 1), observamos cómo hasta el año 2018, la prevalencia ha aumentado hasta un 2,8%. Esta proporción es semejante a la encontrada por Esteras y cols. [17].

## CAUSAS DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LAS MEMBRANAS SINTÉTICAS EN HEMODIÁLISIS

Las reacciones alérgicas a las membranas sintéticas de hemodiálisis se han descrito con la utilización de diferentes membranas: polisulfona, polietersulfona, polinefrona, poliaryletersulfona y poliacrilonitrilo [16] [17]. En alguno de los casos publicados, el paciente se había dializado con varias de estas membranas presentando con todas ellas RAMS, con diferente clínica. Al pasar a dializarse con TAC no tuvo más reacciones [23].

En los últimos 20 años, se han realizado cambios en las membranas de polisulfona, con objeto de mejorar su rendimiento, pero han empeorado su biocompatibilidad. Se ha descrito que las RAMS serían más frecuente con las polisulfonas, pero hay que tener en cuenta que actualmente, son las membranas más utilizadas. Todas las membranas implicadas en las RAMS tienen en común que contienen polivinilpirrolidona (PVP). Esta sustancia va incorporada en la membrana hidrofóbica para crear espacios hidrofílicos y mejorar la permeabilidad hidráulica. La cantidad de PVP y su situación en la membrana varía de unas membranas sintéticas a otras. Otras sustancias, como el bisfenol A (BPA), podrían estar implicadas, pero no todos los dializadores afectados lo contienen. La polisulfona adsorbe proteínas que participan en la interacción sangre-membrana, como la ficolina 2, fragmentos de fibrinógeno y proteínas procedentes de los hematíes, lo que puede contribuir a la activación del complemento, adhesión leucocitaria y coagulación sanguínea. Al contrario de otras membranas, el TAC carece de PVP y bisfenol A. Además, es capaz de adsorber gran cantidad de albúmina y apolipoproteínas, incrementando su biocompatibilidad y reduciendo la agregación plaquetaria. Se están desarrollando nuevas membranas sintéticas sin PVP o con modificaciones estructurales que podrían mejorar su biocompatibilidad [38] [39].

## MECANISMOS DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LAS MEMBRANAS SINTÉTICAS EN HEMODIÁLISIS

Se entiende como reacción de hipersensibilidad, la que ocurre cuando el sistema inmune reacciona de forma inapropiada y ocasiona un daño tisular. La anafilaxia es una reacción sistémica provocada por la liberación de mediadores después de la degranulación de mastocitos y basófilos. La anafilaxia puede deberse a un desencadenante inmunológico, dependiente de IgE, IgG o activación del complemento o a un desencadenante no inmunológico - MRGPRX2 [40][41].

Se ha demostrado la presencia de basófilos y linfocitos T activados en sangre periférica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad a la polisulfona, durante la reacción aguda [42]. También se ha visto que las concentraciones basales de triptasa estarían elevadas en pacientes alérgicos a dicha membrana [42]. Rodríguez-Sanz A y cols. concluyen en su estudio que la degranulación de los basófilos y los niveles elevados de triptasa, que acontecen durante la reacción aguda en los pacientes alérgicos a las membranas sintéticas, demuestran la activación de los mastocitos y basófilos [42]. En ocasiones, se trataría de una reacción anafiláctica específica tipo I, mediada por IgE-basófilo o por activación del complemento; en otras ocasiones, se debería a la degranulación directa de los basófilos (Tabla 1). En algunos pacientes, se detecta activación del complemento. Podrían estar activados varios mediadores, lo que explicaría la clínica variable que presentan estos pacientes. Un componente expuesto o eluido de la membrana sería el responsable como adyuvante de la activación celular en los pacientes con RAMS [42].

## TRATAMIENTO

Los cuadros agudos y graves se deben tratar parando la bomba de sangre y desconectando las líneas sin retornar la sangre al paciente. Al mismo tiempo, se debe iniciar tratamiento sintomático: oxigenoterapia, esteroides intravenosos, antihistamínicos y broncodilatadores según convenga. Si el paciente se estabiliza, se podría reiniciar la diálisis cambiando a un dializador de TAC. En los casos menos graves, el diagnóstico y tratamiento es *ex juvantibus* cambiando a un dializador de TAC. En la actualidad, existen dializadores de TAC de gran rendimiento y aptos para HDF-OL [10].

## CONCLUSIONES

- Actualmente, existe una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad en HD asociadas a membranas sintéticas.
- Se deben sospechar ante la aparición de una sintomatología aguda o crónica durante la sesión de HD, no explicable por otras causas.
- El diagnóstico y tratamiento es *ex juvantibus* comprobando resultados al cambiar a una membrana

de triacetato de celulosa.

## TABLAS

Desencadenantes	Alergenos (Haptenos) (OE)	Anticuerpos	Anticuerpos ¿RAPS?	Membranas HD
Fenotipo	IgE, IgG, mrxgprx2	Liberación de citokinas	Mixto	Activación del complemento
Endotipos/ células	Basófilos y mastocitos.	Células T, macrófagos y monocitos.	Basófilos, mastocitos y Celulas T, macrófagos y monocitos	Basófilos y mastocitos (C5a, C3a)
Biomarcadores / mediadores	Histamina, triptasa	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$	Histamina, triptasa	Histamina, triptasa
Síntomas	Eritema, prurito, urticaria, disnea, náuseas, vómitos, diarrea, colapso cardio-vascular	Fiebre, escalofríos/tiritona, Náuseas, cefalea, hipotensión, desaturación O <sub>2</sub>	Eritema, prurito, urticaria, disnea, náuseas, vómitos, diarrea, colapso cardio-vascular, Fiebre, escalofríos/tiritona, Nauseas, cefalea, hipotensión, desaturación O <sub>2</sub>	Hipotensión, desaturación O <sub>2</sub>

Tabla 1. REACCIONES ALÉRGICAS A LAS MEMBRANAS SISNTÉTICAS EN HEMODIÁLISIS

## IMÁGENES

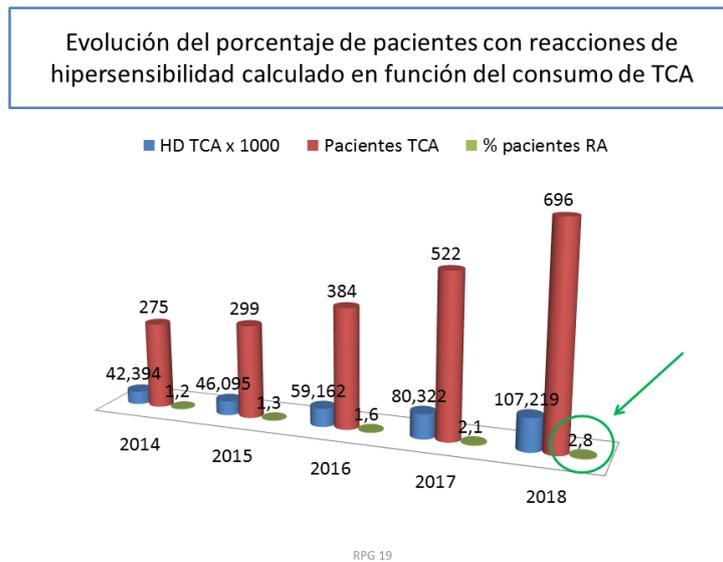


Figura 1.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martín-Malo A, Castillo D, Castro M, Pérez R, Ríos A, Jaraba M, et al. Biocompatibility of dialysis membranes: a comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6 Suppl 2:55-8. [PubMed]
2. Opatrný K Jr. Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;Suppl 5:v41-v4.
3. Pieroni L, Levi MS, Greco V, et al. Biocompatibility assessment of haemodialysis membrane materials by proteomic investigations. *Mol Biosyst*. 2015;11:1633-43.
4. Poothullil J, Shimizu A, Day RP, Dolovich J. Anaphylaxis from the product(s) of ethylene oxide gas. *Ann Intern Med* 1975;82:58-60. [PubMed]
5. Lemke HD, Heidland A, Schaefer RM. Hypersensitivity reactions during haemodialysis: role of complement fragments and ethylene oxide antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:264-9. [PubMed]
6. Muller TF, Seitz M, Eckle I, Lange H, Kolb G. Biocompatibility differences with respect to the dialyzer sterilization method. *Nephron* 1998;78:139-42. [PubMed]
7. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brighan KL, Jacob HS. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 1977;59:879-88. [PubMed]
8. Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM, Port FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med* 1984;311:878-82. [PubMed]
9. Aljama P, Martín-Malo A, Castillo D, Velasco F, Torres A, Pérez R, et al. Anaphylatoxin C5a generation and dialysis-induced leukopenia with different hemodialyzer membranes. *Blood Purif* 1986;4:88-92.

[Pubmed]

10. Albalade Ramón M, Martínez Miguel P, Bohorquez L, de Sequera P, Bouarich H, Pérez-García R, Rodríguez Puyol D, Barril G, Sánchez Tomero JA, Giorgi M, Ramirez Chamond MR. El triacetato de celulosa asimétrico es una alternativa segura y eficaz para la hemodiafiltración en línea. *Nefrología* 2018;38:247-346. [Pubmed]
11. A.Galan, R. Pérez-García, M.García Vinuesa, F.Anaya. Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis con membrana de AN69: El papel de los inhibidores de la ECA. *Nefrología* 1991; 11: 556-557.
12. Alvarez-Lara MA, Martín-Malo A, Espinosa M, Castillo D, Aljama P. ACE inhibitors and anaphilactoid reactions during AN-69 membrane dialysis. *Lancet* 1991;337(8737):370-1. [Pubmed]
13. Cerqueira A, Martins PA, Carvalho BA, et al. AN69-ST membrane, a useful option in two cases of severe dialysis reactions. *Clin Nephrol.* 2015;83:100-3.
14. Sanchez-Villanueva RJ, Gonzalez E, Quirce S, et al. Hypersensitivity reactions to synthetic haemodialysis membranes. *Nefrologia.* 2014;34:520-5.
15. Alvarez-de Lara MA, Martín-Malo A: Hypersensitivity reactions to synthetic haemodialysis membranes ¿ an emerging issue? *Nefrologia* 2014;34:698¿702.
16. Boer WH, Liem Y, de Beus E, Abrahams AC: Acute reactions to polysulfone/polyethersulfone dialysers: literature review and management. *Neth J Med* 2017;75:4¿13. [Pubmed]
17. Esteras R, Martín-Navarro J, Ledesma G, Fernández-Prado R, Carreño G, Cintra M, Cidraque I, Sanz I, Tarragón B, Alexandru S, Milla M, Astudillo E, Sánchez E, Mas S, Tejeiro RD, Ortiz A, Sánchez R, González-Parra E. Incidence of Hypersensitivity Reactions During Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(5):1472-1478.
18. Posadas MA, Hahn D, Schleuter W, et al. Thrombocytopenia associated with dialysis treatments. *Hemodial Int.* 2011;15:416-23.
19. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecdar T, Hasegawa T, Kleophas W, Bieber BA, Tentori F, Robinson BM, Pisoni RL. International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec 7;12(12):2000-2007.
20. Sunohara T, Masuda T. Fundamental Characteristics of the Newly Developed ATA¿ Membrane Dialyzer. *Contrib Nephrol.* 2017;189:215-221.
21. Mukaya JE, Jacobson MS, Esprit D, Ajayi T. Allergic reaction to polysulphone membrane dialyser masquerading as infection. *BMJ Case Rep.* 2015 Feb 18;2015.
22. Delgado Córdova M, Blanco N y Azaña C. Hypotension in hemodialysis secondary to a reaction to synthetic membranes. *Nefrologia* 2018; 38(3):321¿344)
23. Martín-Navarro JA, Gutiérrez-Sánchez MJ, Petkov-Stoyanov V. Hypersensitivity to synthetic hemodialysis membranes. *Nefrologia.* 2014 Nov 17;34(6):807-8. [Pubmed]
24. Ohashi N, Yonemura K, Goto T, Suzuki H, Fujigaki Y, Yamamoto T, Hishida A: A case of anaphylactoid shock induced by the BS polysulfone hemodialyzer but not by the F8-HPS polysulfone hemodialyzer. *Clin Nephrol* 2003;60:214¿217. [Pubmed]
25. Yang RC, Lindsay RM. Dialyzer reactions in a patient switching from peritoneal dialysis to hemodialysis. *Hemodial Int.* 2005;9:120-6.
26. Arenas MD, Gil MT, Carretón MA, Moledous A, Albiach B: Adverse reactions to polysulphone

- membrane dialyzers during hemodialysis. *Nefrologia* 2007;27:638-642. [Pubmed]
27. Huang WH, Lee YY, Shih LC. Delayed near-fatal anaphylactic reaction induced by the F10-HPS polysulphone haemodialyser. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):423-4. [Pubmed]
28. Coentrão L, Martins P, Leblanc A, et al. Treatment of severe dialysis reactions with the AN69-ST membrane: biocompatibility does matter. *Nephrol Dial Transplant Plus*. 2010;3:298-9.
29. Bacelar Marques ID, Pinheiro KF, de Freitas do Carmo LP, Costa MC, Abensur H: Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. *Hemodial Int* 2011;15:399-403. [Pubmed]
30. Konishi S, Fukunaga A, Yamashita H, Miyata M, Usami M: Eluted substances from hemodialysis membranes elicit positive skin prick tests in bioincompatible patients. *Artif Organs* 2015;39:343-351. [Pubmed]
31. Heegard KD, Tilley MA, Stewart IJ, et al: Anaphylactoid reaction during first hemofiltration with a PUREMA polysulfone membrane. *Int J Artif Organs*. 2013;36:363-6.
32. Shu KH, Kao TW, Chiang WC, et al. A case of anaphylactic shock induced by FX60 polysulfone hemodialyzer but not F6-HPS polysulfone hemodialyzer. *Hemodial Int*. 2014;18:841-5.
33. Tsang J, Brown A. A clinical case report of a type of dialyzer reaction: anaphylactic shock to a hemodialysis membrane. Abstracts of the Critical Care Canada Forum 2014 Oct. 29 - Nov. 1, 2014, Toronto, Canada. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;4:285-90.
34. Mazarakis A, Bardousis K, Almpanis G, et al. Anaphylactic cardiovascular collapse during hemodialysis: Kounis syndrome in the dialysis room. *World J Cardiol*. 2014;6:1131-4.
35. Cerqueira A, Martins PA, Carvalho BA, et al. AN69-ST membrane, a useful option in two cases of severe dialysis reactions. *Clin Nephrol*. 2015;83:100-3.
36. Sayeed K, Murdakes C, Spec A, et al. Anaphylactic Shock at the Beginning of Hemodialysis. *Semin Dial*. 2016;29:81-4.
37. Simon P, Potier J, Thebaud HE. Risk factors for acute hypersensitivity reactions in hemodialysis. *Nephrologie* 1996;17:163-70. [Pubmed]
38. Oshihara W, Ueno Y, Fujieda H. A New Polysulfone Membrane Dialyzer, NV, with Low-Fouling and Antithrombotic Properties. *Contrib Nephrol*. 2017;189:222-229.
39. Santos AMD, Habert AC, Ferraz HC. Development of functionalized polyetherimide/polyvinylpyrrolidone membranes for application in hemodialysis. *J Mater Sci Mater Med*. 2017 Sep;28(9):131.
40. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, Laguna JJ, Torres MJ, Fernandez TD, Doña I. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017 May 29;8:614. [Pubmed]
41. R. Pérez-García, C.Gurbindo, MD.Gurbindo, F.Valderrábano. Eosinophilia in hemodialysis. Implication in the IgE-Basophil System. *Nephron* 1983; 35: 271-272. [Pubmed]
42. Rodríguez-Sanz A, Sánchez-Villanueva R, Domínguez-Ortega J, Fiandor AM, Ruiz MP, Trocoli F, Díaz-Tejeiro R, Cadenillas C, González E, Martínez V, López-Trascasa M, Quirce S, Selgas R, Bellón T. Mechanisms Involved in Hypersensitivity Reactions to Polysulfone Hemodialysis Membranes. *Artif Organs*. 2017 Nov;41(11):E285-E295. [Pubmed]
-