

Reacciones adversas durante la hemodiálisis

Manuel Morales Gavilán.
Hospital Quirón Dexeus.
Barcelona.

Introducción

En el ámbito hospitalario estamos diariamente expuestos a múltiples elementos que pueden estar en relación con la aparición de síntomas compatibles con una reacción alérgica: desde materiales en cuya composición puede formar parte el látex hasta los propios fármacos con los que son tratados los pacientes.

En el caso de los pacientes sometidos a hemodiálisis supone un especial riesgo, debido a la continua exposición a la que se ven sometidos y a todos los elementos con los que tienen contacto (fármacos, elementos sanitarios, hemodializadores...).

Por este motivo, nuestra intención es proponer un protocolo de estudio alergológico para estos pacientes, poniéndolo en práctica en un grupo de pacientes que reciben hemodiálisis del Hospital San Juan de Dios de Zaragoza, durante el transcurso de la cual existe la sospecha de haber presentado una reacción alérgica.

Revisión en la bibliografía reciente

Los casos descritos en la bibliografía son escasos y, la gran mayoría, aparecen descritos en revistas propias de la especialidad de Nefrología.

Así, Sayeed et al. [1] describen el caso de un paciente que presentó una clínica de disnea, cianosis, mareo e hipotensión al principio de la hemodiálisis, en la cual se usaba una membrana de hemodiálisis con polisulfona, precisando tratamiento con antihistamínicos y fluidoterapia.

Se realiza un estudio mediante IgE específica para formaldehído, óxido de etileno y látex, siendo negativo para todos ellos.

Para evitar nuevas reacciones, se decide cambiar a hemodializadores con membranas de triacetato de celulosa, con una perfecta tolerancia en años siguientes.

Los autores reflejan en este caso una serie de alteraciones analíticas, como es un aumento en los niveles de triptasa del paciente en relación a la reacción (de 14 µg/L) y un aumento de la eosinofilia periférica, que se corrige con el cambio de membrana.

Algunas veces, el problema no es propiamente las membranas, pues como ha hemos dicho estos pacientes están sometidos a múltiples factores que pueden desencadenar una reacción alérgica.

Como describen Aziz A. et al. [2] en una paciente con reacciones al final de la hemodiálisis, con clínica inicialmente cutánea (urticaria en cuello y en zona de fístula de diálisis) que, en las sucesivas sesiones de tratamiento, evoluciona hasta presentar clínica respiratoria e hipotensión. En dicho caso, la paciente, al final de la sesión, recibía administraciones de Epoetina-Alfa. Con esta sospecha, se realiza estudio alergológico para dicho grupo de fármacos, con resultado positivo en intradermorreacción para darbepoetina y epoetina. Al tratarse de una paciente que precisaba esta medicación, se plantea un estudio de desensibilización para epoetina alfa, con buen resultado.

En la revista *Nefrología* en el año 2014, Martín-Navarro [3] describe el caso de un paciente que presenta eosinofilia periférica y episodios de urticaria en relación con el uso de membranas de poliacrilonitrilo sin polivinilpirrolidonio (PVP), cediendo la clínica tras su paso a membranas de triacetato de celulosa, mientras que Sánchez-Villanueva et al. [4] se hacen eco de varios casos acontecidos en el Hospital La Paz de Madrid de pacientes que han sufrido reacciones compatibles con mecanismo inmunoalérgico y que estaban sometidos a hemodiálisis, atribuyéndose en este caso a las membranas de polisulfona, y desapareciendo la clínica tras el paso a membranas de triacetato de celulosa.

Vilá Nadal et al. [5], pertenecientes también al Hospital Clínico La Paz de Madrid, presentaron en el XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, una comunicación oral en relación al estudio *in vitro* de una serie de 10 pacientes que habían presentado una clínica de disnea e hipotensión durante el transcurso de las sesiones de hemodiálisis, estando implicadas en este caso membranas de helixona. Obtuvieron como resultados un aumento de los niveles de triptasa en estos pacientes, frente a los obtenidos con sujetos control, junto con aumento en la degranulación de basófilos y activación linfocitaria.

El problema radica en la falta de pruebas *in vivo* para poder realizar a estos pacientes, que facilitaría el estudio de estos pacientes, al no precisar técnicas de laboratorio a las que, quizás, no podamos acceder.

Konoshi et al. [6] publicaron en 2015 un estudio en pruebas cutáneas realizado en 7 pacientes en los que se tiene la sospecha de reacción alérgica durante la hemodiálisis. Por ello, se plantean la hipótesis de que el PVP está eluido en las membranas usadas, y que puede ser causa, por tanto, de bioincompatibilidad, pudiendo existir otras sustancias implicadas, como el bisfenol A. Para ello, realizan pruebas cutáneas en Prick test (SPTs) con PVP mediante povidona iodada y con PVP de distintos pesos moleculares, además del fluido obtenido tras el paso por las membranas y del bisfenol A.

Así mismo, realizan una medición de la elución de los niveles de PVP en los 5 modelos de hemodializadores que poseen, observando que en todos ellos, el PVP se encuentra eluido.

En cuanto a las pruebas en SPTs, reflejan positividad para 4 de los 7 pacientes estudiados, y una positividad para Bisfenol A.

Aunque estos resultados son alentadores, al revisar los datos parece que han sido “indulgentes” con los resultados, al contar como ciertas las pruebas cutáneas con positividades bajas.

Planteamiento del estudio

El Servicio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios de Zaragoza se pone en contacto con el Servicio de Alergología de referencia en Zaragoza (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa) debido a la aparición de varios casos acontecidos en pacientes que estaban recibiendo tratamiento de hemodiálisis y que creen puede deberse a un mecanismo inmunoalérgico.

Inicialmente se trata de 7 casos que posteriormente aumentan a 13, en los cuales la clínica, de aparición inmediata al inicio de la hemodiálisis, consiste en aparición de disnea, en ocasiones con desaturación, y signos de hipotensión.

Los hemodializadores implicados tenían membranas FX (polisulfona y otros compuestos), y la clínica no volvió a repetirse al cambiar a las de triacetato de celulosa.

No existe una aparente implicación con el uso de fármacos (se trata de los fármacos que usa de manera habitual en casa el paciente o que ha tolerado posteriormente en otras sesiones sin incidencias).

Por ello, planteamos el siguiente estudio para este tipo de pacientes:

- Estudio en test cutáneo (Prick test) para la membrana de hemodiálisis:
 - Prick test con el suero fisiológico obtenido tras paso por la membrana de diálisis.
 - Prick by Prick con la propia membrana de diálisis.
- Prick by Prick con povidona iodada 10% para estudio de PVP.
- Prick test de látex (Lab. ALK).
- Estudio de óxido nítrico en IgE específica.
- Triptasa.
- Estudio de hipersensibilidad a medicamentos en caso de sospecha.

Resultados obtenidos

Realizamos las pruebas a un total de 13 pacientes que habían presentado una clínica compatible con una reacción (disnea y/o hipotensión) al inicio de la hemodiálisis con membranas FX y que no volvieron a repetirse tras su cambio a membranas de triacetato de celulosa.

En 6 de ellos el test alergológico en prueba cutánea (Prick test) para el líquido de membrana y a la propia membrana, al PVP y al látex fueron negativos; en los 7 pacientes restantes fue no concluyente, debido a que la histamina estaba inhibida.

El estudio en IgE para óxido de etileno fue negativo en los 11 pacientes en los que se ha realizado la extracción (en 2 de ellos faltaba dicha determinación).

Llamativo es el aumento en los niveles de triptasa en 2 de los pacientes tomadas a las 2 horas tras la reacción, y que siguen elevadas a nivel basal.

Discusión

El estudio alergológico realizado en estos 13 pacientes, por desgracia, no aporta una clara información al respecto: únicamente en 6 de ellos, el estudio en pruebas cutáneas puede considerarse “adecuado” al existir una respuesta en el control positivo con histamina; en los otros 7, dicho control fue negativo.

Esto puede ser debido a que se trata de pacientes con múltiples patologías asociadas y, por ello, se encuentran medicados con ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos y antihistamínicos, que interfieren en el estudio *in vivo*.

El estudio en IgE para óxido de etileno fue negativo en los 11 pacientes en los que se hizo esta determinación (en los 2 restantes, aún está pendiente de realizar).

Pese a ello, en 2 de los pacientes se aprecia unos niveles de triptasa elevados en relación a la reacción, que se mantienen en estado basal, por lo que están pendientes de ampliación de estudio de otras causas subyacentes, como por ejemplo, un síndrome de activación mastocitaria.

Nos hemos encontrado con varias limitaciones a lo largo del estudio: desde la disposición de material (no olvidemos que debemos disponer de un hemodializador y de las membranas, sobre todo teniendo en cuenta que la hemos realizado en otro hospital y servicio médico distintos al nuestro), en relación con los pacientes (acuden a hemodiálisis en distintos turnos y a que presentan co-morbilidades con otras patologías, por lo que reciben medicación que puede interferir en el estudio) y, sobre todo, en la falta de un protocolo consensuado para la realización del estudio *in vivo*.

Anexo

Imagen 1. Planteamiento de protocolo para realizar en pacientes con sospecha de reacción inmunoalérgica durante el transcurso de la diálisis

PROTOCOLO DE HIPERSENSIBILIDAD EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

- Pruebas Cutáneas (Prick Test)

	Histamina:	S.F:
Látex		
PVP (povidona iodada)		
Membrana	<i>Líquido</i>	<i>Prick-Prick</i>
→ Sureflux		
→ Elisio		
→ Poliflux		
→ FX		

- CAP (IgE)
 - Óxido de etileno:
 - Triptasa:
- Otros datos:
- Sospecha de fármaco implicado durante hemodiálisis:

Tabla 1. Membranas de hemodiálisis frecuentemente usadas y material del que están compuestas

MEMBRANAS

MEMBRANA	MATERIAL	OTROS
Sureflux	Triacetato de celulosa	Libre de BPA Libre de OxE
Elisio	Polietersulfona	Libre de BPA Libre de OxE
Poliflux	Polietersulfona, PVP y poliamida	
FX	Polisulfona	Otros compuestos?

Bibliografía

1. Sayeed K. et al: Anaphylactic Shock at the Beginning of Hemodialysis. Seminar in Dialysis 2016; 29(1): 81-4.
2. Aziz A. et al: Anaphylactic Shock at the End of Hemodialysis. Seminars in Dialysis 2015;28 (6): 661-4.
3. Martín-Navarro JA. et al: Hipersensibilidad a membranas sintéticas de hemodiálisis. Nefrología 2014; 34(6): 807-8.
4. Sánchez-Villanueva RJ. et al: Reacciones de hipersensibilidad a membranas sintéticas de hemodiálisis. Nefrología 2014; 34(4): 520-5.
5. Vilá Nadal G. et al. Reacciones de hipersensibilidad a membranas sintéticas de hemodiálisis. estudio de las diferencias en la respuesta ex vivo. Hospital Universitario La Paz (Madrid). Comunicación oral en el XXX Congreso Nacional de la SEAIC, 2016.
6. Konishi S. et al: Eluted Substances From Hemodialysis Membranes Elicit Positive Skin Prick Tests in Bioincompatible Patients. Artificial Organs 2015; 39(4): 343-351.