

Reacciones de hipersensibilidad en hemodiálisis

M. A. Alvarez-Lara, A. Martín-Malo y P. Aljama

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad (RH) durante la hemodiálisis (HD) es relativamente escasa, pero cuando se producen pueden ser muy severas llegando incluso a poner en peligro la vida del paciente. La severidad de estas reacciones es muy variable, con un amplio espectro de afectación clínica. Se han descrito reacciones de carácter leve-moderado que pueden pasar casi completamente inadvertidas, por tanto con mínima repercusión clínica, hasta reacciones de hipersensibilidad severas que se acompañan de un gran cortejo de síntomas y signos clínicos, que pueden incluso llegar a ser letales. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad no letales es de aproximadamente 4,2/100.000 sesiones de HD. Afortunadamente, las reacciones más severas que pueden comprometer la vida del paciente son aún más raras, aproximadamente 3,5 RH por cada millón de sesiones de diálisis¹.

Los mecanismos etiopatogénicos que dan lugar a la aparición de este tipo de reacciones no están aún perfectamente esclarecidos y sus causas desencadenantes son controvertidas. Algunas de estas reacciones se han atribuido a una respuesta alérgica por parte de los pacientes a la exposición de sustancias extrañas al organismo presentes en el circuito extracorpóreo y/o a la respuesta inducida por la interacción de la sangre con la membrana del dializador. La aparición de estas reacciones se han descrito en relación con el óxido de etileno, el síndrome del «primer uso», la administración de heparina, la contaminación bacteriana del líquido de diálisis y un amplio grupo de reacciones anafilactoides aún no filiadas, que recientemente se han atribuido en parte a la interacción de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) con las membranas de AN69.

Alergia al óxido de etileno

Se han observado severas RH en relación con un producto ampliamente utilizado para esterilizar las líneas y filtros de diálisis, como es el óxido de etileno²⁻¹¹. En el 70 % de los pacientes estudiados con historia de RH graves se

han encontrado títulos elevados de anticuerpos del tipo IgE frente al óxido de etileno (ETO), mientras que en el resto de los pacientes de HD utilizados como control, esto es, sin RH, sólo se observaron niveles altos de estos anticuerpos anti-ETO en el 1 % de los enfermos^{2,3}. Estas RH observadas en el grupo de pacientes hipersensibles se deben aparentemente a que el ETO actúa como hapteno, que al ligarse a las proteínas plasmáticas se convierte en un inmunógeno capaz de desencadenar una respuesta inmune de tipo I, mediada por la IgE. Las sucesivas exposiciones al ETO inducen una activación de los mastocitos y basófilos, mediada por IgE específica, liberándose histamina y otros mediadores de la anafilaxia, como son el PAF, LTB₄, SRS-A, etc. Estos mediadores de la respuesta inmune son los responsables de la aparición de broncospasmo, vasodilatación sistémica, angioedema, etc., que forman parte del cortejo clínico sintomático de estas RH, que se caracterizan además por su rápido inicio, ya que aparecen en los primeros minutos de la diálisis.

Las RH debidas al ETO se describieron inicialmente con las membranas celulósicas, principalmente con el cuprofan^{5,6}. En un principio se englobaron erróneamente dentro de las reacciones del «primer uso», adquiriendo entidad propia con el paso del tiempo, sobre todo al haberse observado este tipo de reacciones con diferentes membranas e incluso con diferentes procedimientos de circulación extracorpórea, como es el caso de la plasmaféresis y la plaquetoféresis⁸. Es interesante la observación clínica de que estas reacciones son menos frecuentes cuando se utilizan dializadores de placa en comparación con los capilares^{9,10}. Estas variaciones relacionadas con el diseño del dializador se han atribuido a que los filtros capilares contienen materiales del tipo de poliuretanos, que permiten el correcto anclaje de las fibras capilares a la carcasa del dializador⁹. En este sentido se ha descrito que los poliuretanos pueden atrapar firmemente el ETO, impidiendo una adecuada limpieza del esterilizante, a pesar de un largo proceso de cebado del dializador, que posteriormente se libera a la circulación sanguínea durante el proceso de la diálisis, provocando la aparición inmediata de estas reacciones^{9,10}.

La incidencia y severidad de las reacciones debidas al ETO se pueden minimizar cebando apropiadamente los dializadores con 2 o 3 litros de suero salino al 0,9 % y conectando inmediatamente al paciente. No obstante, en los enfermos que presentan hipersensibilidad demostrada al ETO se debe utilizar material fungible, líneas y dia-

Correspondencia: Dr. A. Martín-Malo.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
Córdoba.

lizadores esterilizados mediante otros procedimientos, como son la radiación gamma o el vapor.

Síndrome del primer uso

Se encuadran dentro del «síndrome del primer uso» las RH que se producen cuando se usan membranas celulósicas nuevas, esto es, no reprocesadas, durante la primera diálisis y que desaparecen con la reutilización del dializador¹²⁻¹⁵. Estas reacciones se describieron por primera vez en 1980 por Ogden¹²; desde entonces y hasta la actualidad se han publicado numerosos trabajos en los que se han detallado de manera minuciosa y precisa las diferentes formas de presentación características de este tipo de reacciones. La aparición de una reacción anafiláctica severa con shock se produce únicamente en un reducido número de pacientes, habiéndose incluso descrito algún caso que cursó con la muerte del enfermo¹⁶. Sin embargo, la presentación más frecuente es una reacción inespecífica de tipo leve, que es transitoria y recurrente, cuando la sangre del paciente se pone en contacto con membranas celulósicas nuevas. Daugirdas y cols.^{17, 18} han clasificado las reacciones del primer uso en dos grandes apartados: 1) clase A, caracterizada por signos y síntomas típicos de anafilaxia, y 2) clase B, aquella que se presenta como una reacción inespecífica, consistente en la aparición de hipotensión arterial moderada, calambres, náuseas, vómitos y disnea durante la primera hora de diálisis, con tendencia a desaparecer en el transcurso de la misma. No está aún bien establecido si los dos tipos de reacciones son simplemente la misma entidad con diferentes modos de presentación, esto es, que la de clase B sea simplemente una manifestación clínica leve o que, por el contrario, pudiera tratarse de dos tipos de reacciones con diferentes mecanismos etiopatogénicos. Daugirdas e Ing¹⁸ establecen una serie de criterios básicos, mayores y menores, que permiten clasificar las reacciones de acuerdo a su cortejo sintomático en tipos A y B. Se consideran criterios mayores los siguientes: 1) inicio de la reacción en los primeros veinte minutos de la diálisis; 2) disnea; 3) sensación de «quemazón»; 4) angioedema. Entre los criterios menores se citan: a) reacción reproducible en las subsiguientes sesiones de HD cuando se usa el mismo dializador; b) urticaria; c) rinorrea y/o lacrimación; d) calambres abdominales; e) prurito. Para incluir con un diagnóstico de certeza las reacciones entre las del tipo A se exigen tres criterios mayores o la asociación de dos mayores y uno menor.

Las reacciones del «primer uso» se observaron inicialmente con dializadores capilares de cuprofán¹⁷⁻²⁵, pero también se han descrito con dializadores de placa de cuprofán, aunque su incidencia y severidad son de menor intensidad^{22, 25}. Estas reacciones de «primer uso» se han objetivado con otros tipos de membranas teóricamente más biocompatibles, como es el PAN (poliacrilonitrilo), pero su incidencia es francamente baja y las reacciones

del tipo A observadas con estas membranas son escasas^{23, 24, 26}. Por otra parte, es interesante resaltar que las reacciones del tipo A son raras en los dializadores capilares de celulosa regenerada y acetato de celulosa^{22, 25}.

Un dato característico de este tipo de reacciones es que suelen aparecer en enfermos que nunca han sido dializados previamente, que se dializan por primera vez con una membrana de cuprofán o que lo hacen después de un amplio intervalo sin exposición a este material, aunque curiosamente en ocasiones se pueden producir en enfermos que están dializándose durante varios meses con la misma membrana sin presentar previamente ningún tipo de síntomas^{17, 20-26}.

La etiopatogénesis de estas RH no ha sido aún claramente establecida; entre los potenciales mecanismos etiológicos se han barajado los siguientes supuestos hipotéticos:

a) ETO y sus productos de degradación. Es importante recordar que en las primeras descripciones clínicas se atribuyó un papel determinante al ETO, basándose en que un alto porcentaje de pacientes con reacciones del tipo A presentaban niveles séricos elevados de IgG frente al ETO³. Sin embargo, y en contra de esta hipótesis, está el hecho de que se han descrito reacciones similares en dializadores de cuprofán esterilizados con formaldehído y radiación gamma²⁷. Por otra parte, se han observado reacciones con membranas no celulósicas esterilizadas con ETO^{23, 24, 26}. Actualmente se considera que la reacción de hipersensibilidad inducida por el ETO es un fenómeno independiente y completamente diferente de las reacciones del «primer uso».

b) Materiales tóxicos. Los materiales tóxicos del circuito extracorpóreo pueden jugar un papel desencadenante en la inducción de las RH. Entre éstos hay que destacar los componentes plásticos, silicona y sustancias utilizadas en la fabricación del dializador, como son la glicerina, isocianato, amonio, neón y miristato de isosopril²⁸. El cuprofán es un derivado de la celulosa purificada, procedente de las fibras del algodón, disuelta en una solución amoniacal de ácido cúprico. Estructuralmente, la membrana está compuesta de unidades de lipopolisacáridos, similares a las de las membranas bacterianas. El constituyente final de este material es positivo al test del Limulus y es capaz de activar el sistema del complemento por la vía clásica, dando lugar a la formación de anafilotoxinas.

c) Membrana del dializador. Es un hecho bien establecido que las membranas celulósicas son capaces de activar el complemento por la vía alterna, especialmente durante los primeros minutos de la diálisis^{30, 31}. En base a estos datos se ha especulado que el «síndrome del primer uso» pudiera ser producido por la liberación de anafilotoxinas, secundaria a la interacción de la sangre con la membrana del dializador. En este sentido, Hakim y cols.³² han observado que los pacientes con reacciones de hipersensibilidad en relación con el cuprofán, caracterizados como «síndrome del primer uso», presentan una activación más

intensa y precoz del sistema del complemento que los enfermos utilizados como control. En los pacientes con «síndrome del primer uso», la activación del complemento alcanza su pico máximo a los diez minutos de iniciada la sesión de diálisis, presentando niveles significativamente elevados de C'3a des-arginina. Por el contrario, en los enfermos control, la máxima elevación de los componentes del complemento se produce a los quince minutos del comienzo de la HD y los niveles sanguíneos de C'3a des-arginina son significativamente menores. Una vez activado el complemento por la vía clásica se libera C'3a y C'5a, que son dos potentes anafilotoxinas, con capacidad para producir contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad capilar y liberación de histamina por los mastocitos. Estas anafilotoxinas inactivan rápidamente la carboxipeptidasa-N, dando lugar a la C'3a y C'5a des-arginina, constituyendo estas proteínas los marcadores plasmáticos de la activación del complemento³³. Permanece aún por establecer el mecanismo inductor de esta activación que sea capaz de explicar por qué algunos enfermos presentan una mayor predisposición para activar el complemento y originar la aparición de estas reacciones de hipersensibilidad con el cuprofán. Se ha especulado con la posibilidad de que estos sujetos tengan un déficit de algún factor modulador de la activación del sistema del complemento o de la enzima carboxipeptidasa-N³³.

La activación del complemento depende del tipo de membrana utilizada durante la diálisis y de si el dializador es nuevo o se ha reutilizado³⁴⁻³⁶. En este sentido es importante destacar que la incidencia del «síndrome del primer uso» es menor con dializadores de acetato de celulosa que con el cuprofán²⁵, siendo también menor la activación del complemento con el acetato de celulosa³¹. Por otra parte, las membranas de PAN, PMMA y polisulfona activan en menor grado el complemento que las de cuprofán^{34,35,37}, siendo excepcional la descripción de reacciones del «primer uso» con este tipo de dializadores. Además, se ha podido demostrar que la incidencia de aparición de estas reacciones es mucho más baja cuando el cuprofán es reutilizado^{13,14,38}. Esto se debe fundamentalmente a que, una vez que se pone en contacto la sangre con la superficie de la membrana, sobre esta última se deposita una capa proteica, mejorando su grado de biocompatibilidad³⁶. Cuando se vuelve a poner de nuevo en contacto la sangre con la membrana de diálisis, la activación del complemento es de menor intensidad, especialmente si se ha utilizado como esterilizante el formaldehído, ya que éste es capaz de fijar firmemente las proteínas depositadas en la superficie de la membrana, atenuando esta activación a medida que se incrementa su reutilización. Esta hipótesis se basa principalmente en datos obtenidos con otros agentes esterilizantes de naturaleza proteolítica, como es el caso del hipoclorito sódico. Este agente elimina las proteínas fijadas en la membrana y produce una activación importante del complemento cuando se vuelve a reutilizar el dializador. En resumen, el «síndrome del primer uso» es una reacción de

tipo anafiláctico que parece estar en relación con la membrana de diálisis y con la capacidad de ésta para activar el sistema del complemento e inducir generación de anafilotoxinas.

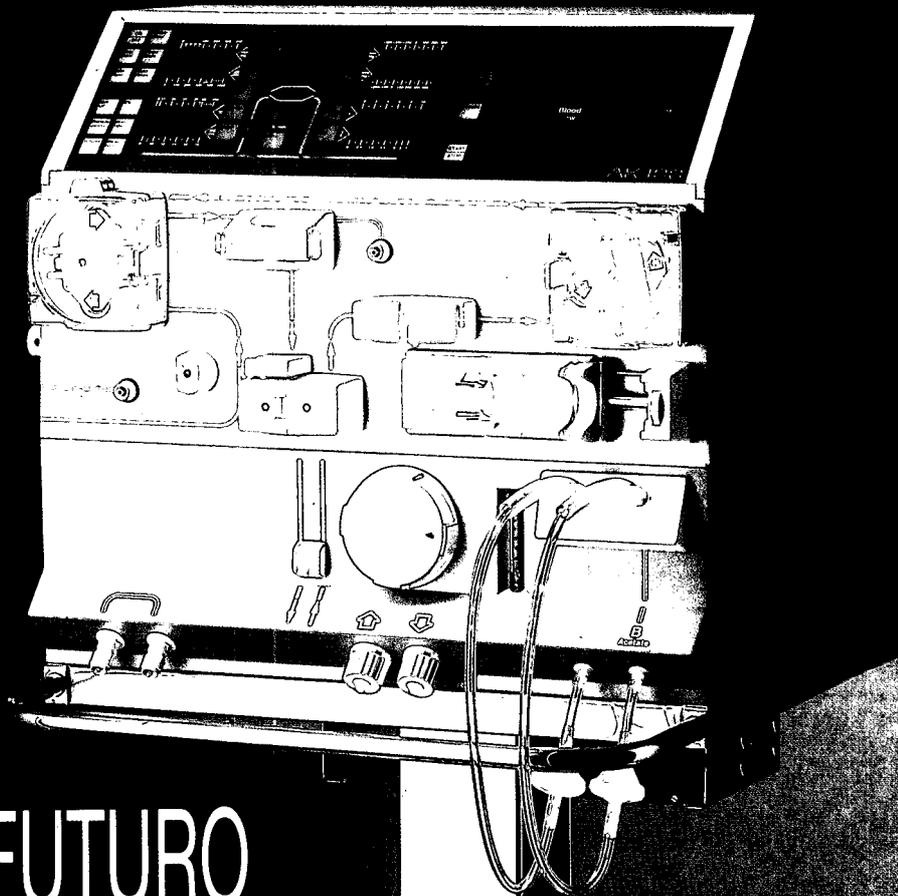
Heparina

La existencia de una hipersensibilidad a la heparina, independientemente de su uso en diálisis, es un hecho bien establecido. Aunque su incidencia es francamente baja, se han descrito reacciones inducidas por la administración de este fármaco, que incluyen la aparición de urticaria, congestión nasal, estornudos y anafilaxia^{39,40}. La hipersensibilidad a la heparina puede ser debida a la existencia de contaminantes relacionados con la procedencia del compuesto (bovina o porcina), intrínseca a la propia molécula de la heparina o al conservante⁴¹. La incidencia de estas reacciones en la población de HD es completamente desconocida; probablemente sea mínima y con escasa repercusión clínica, aunque en honor a la verdad hay que decir que nunca ha sido adecuadamente evaluada. Tampoco existe experiencia suficiente para evaluar las potenciales diferencias entre la heparina sódica convencional con las de bajo peso molecular.

Contaminación bacteriana

Cuando se empezó a emplear la HD como tratamiento de la insuficiencia renal crónica, uno de los principales problemas era la aparición de reacciones a pirógenos durante el procedimiento dialítico^{42,43}, debidas a la contaminación del baño de diálisis. La introducción de mejoras técnicas en los sistemas y circuitos de los monitores de HD provocó un descenso sustancial de la incidencia de estas reacciones. Sin embargo, la eclosión de las membranas de alta permeabilidad (PAN, AN69, PMMA, poli-amida y polisulfona) durante la última década y la mayor difusión del uso de tampón bicarbonato como buffer en las unidades de diálisis han hecho proliferar la aparición de estas reacciones, constituyendo en la actualidad una importante causa de morbilidad⁴⁴. Se ha observado una clara asociación entre reacciones adversas en HD y contaminación bacteriana del líquido de diálisis en pacientes tratados con membranas de alta permeabilidad. Este hallazgo y la ausencia de este tipo de reacciones cuando el baño de diálisis es estéril sugiere que las endotoxinas bacterianas son un factor determinante en su aparición⁴⁵. La contaminación del líquido de diálisis, fundamentalmente por bacterias gramnegativas, puede provenir de diferentes partes del circuito extracorpóreo, incluyendo el agua tratada, el concentrado de diálisis, el circuito del líquido de diálisis en el interior del monitor y el sistema de drenaje (retrofiltración). La contaminación del agua se debe generalmente a un crecimiento bacteriano en el propio sistema de ósmosis inversa. La contaminación del baño de

AVION



EL FUTURO

SU SEGURIDAD



gambro s.a.

PRINCIPE DE VERGARA, 43 - 2º A
Tels. 431 91 05 - 431 62 71
28001 MADRID

TRATAMIENTO DE LA A

EPO

COMPOSICION: EPOPEN Eritropoyetina Humana recombinante (r-HuEPO), es una glucoproteína producida por Biotecnología, idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la Eritropoyetina aislada de la orina de pacientes anémicos. Se presenta en viales en concentraciones de 2000 U/ml y 4000 U/ml que contienen 16,8 µg/ml y 33,6 µg/ml de r-HuEPO respectivamente en 2,5 mg/ml de albúmina sérica humana y c.s. de cloruro, citrato, sodio y agua para inyección.

INDICACIONES: Tratamiento de la anemia severa asociada con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis. Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, en pacientes con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis.

DOSIFICACION Y POSOLOGIA: Debido a que se observó una reacción anafiláctica en un paciente durante el curso de los ensayos clínicos, se recomienda que la primera dosis sea administrada bajo supervisión médica.

Pacientes hemodializados. La inyección debe seguir al tratamiento de diálisis. El tratamiento con EPOPEN está dividido en dos etapas: **Fase de corrección** La dosis inicial es de 50 U/kg de peso, tres veces por semana, por vía intravenosa. Esta dosis puede aumentarse después de 1 mes hasta 75 U/kg de peso, tres veces por semana. Si se necesitaran incrementos adicionales, éstos deberán ser de 25 U/kg de peso, tres veces por semana, a intervalos mensuales, para conseguir un hematocrito entre el 30 y 35%. La dosis máxima no deberá exceder de 240 U/kg de peso, tres veces por semana. **Fase de mantenimiento** Para mantener un hematocrito entre el 30 y el 35%, la dosis es reducida inicialmente a la mitad de la cantidad administrada previamente. Posteriormente, la dosis es ajustada individualmente para el paciente (dosis de mantenimiento). Una dosis entre 30 y 100 U/kg de peso, tres veces por semana, después de la diálisis, puede servir de pauta para la dosis media de mantenimiento.

Pacientes pre-dializados. Deberá preferirse la vía subcutánea sobre la vía intravenosa.

Fase de corrección Dosis inicial de 50 U/kg, tres veces por semana, si fuera necesario, por un incremento en la dosis de 25 U/kg, tres por semana, hasta conseguir el objetivo deseado: hematocrito entre el 30 y el 35%. **Fase de mantenimiento** Ajustar la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina en el nivel deseado: hematocrito entre el 30 y el 35%. (La dosis de mantenimiento está entre 50 y 100 U/kg/semana dividida en 3 administraciones). Para la vía subcutánea generalmente no debe excederse un volumen máximo de 1 ml en cada lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, debe elegirse otro lugar para aplicar la inyección. La dosis máxima no deberá exceder de 200 U/kg, tres veces por semana.

CONTRAINDICACIONES: Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad conocida al medicamento.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Se han observado los siguientes efectos adversos: síntomas gripales, tales como dolor de cabeza, dolores articulares, sensación de debilidad, y posible vértigo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento; incremento dosis-dependiente en la presión arterial, o agravación de una hipertensión ya existente. En pacientes aislados, con presión arterial normal o baja pueden aparecer crisis hipertensivas con síntomas semejantes a encefalopatía y crisis tónico clónicas. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras ocho semanas de terapia; el desarrollo de una trombosis es muy raro. Puede aparecer trombosis de la fístula, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyo sistema arteriovenoso presenta complicaciones. Se recomienda una revisión frecuente de la fístula así como profilaxis de la trombosis. En todos los pacientes cuyos niveles de ferritina en suero estén por debajo de los 100 ng/ml, se recomienda la sustitución oral de 200-300 mg/día de hierro. Se observó una elevación del potasio en unos pocos pacientes en prediálisis, que estaban recibiendo r-HuEPO, aunque la causalidad no ha sido establecida, los niveles de potasio en suero deberán controlarse regularmente. Si se observa una elevación del nivel de potasio en suero, entonces debe considerarse la suspensión de la administración de r-HuEPO hasta la hiperkalemia se haya corregido.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO: r-HuEPO debe ser utilizada con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada, o mal controlada. Se requiere un minucioso control para detectar cualquier cambio en la presión arterial y los electrolitos séricos. Puede ser necesario añadir o modificar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la presión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con r-HuEPO. También debe utilizarse con precaución r-HuEPO en los casos de tumores malignos, epilepsia, trombocitosis, insuficiencias hepáticas crónicas. El nivel de hierro debe ser evaluado antes y después del tratamiento y si fuera necesario, administrar suplemento de hierro. Deberán ser excluidas otras causas de anemia tales como las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂. La falta de respuesta a r-HuEPO obliga a investigar otras causas tales como: deficiencia de hierro, intoxicación por aluminio, infecciones recurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos, hemorragias internas, hemólisis y fibrosis de médula ósea de cualquier origen. La corrección de la anemia con r-HuEPO en pacientes pre-dializados no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal, según información disponible hasta la fecha.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: r-HuEPO debe ser utilizada en las embarazadas sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

INTERACCIONES: Si r-HuEPO es administrada concomitantemente con ciclosporina, los niveles de ciclosporina en sangre deberán ser monitorizados e interpretados de acuerdo con la variación del hematocrito.

ADVERTENCIAS Y NORMAS PARA CORRECTA ADMINISTRACION

La preparación de EPOPEN para su administración, debe hacerse mediante aspiración por jeringa de la solución del vial, y posteriormente se insertará la aguja para inyección intravenosa/subcutánea. La inyección intravenosa deberá prolongarse durante 1-2 minutos. La aparición de síntomas gripales puede ser disminuida por la inyección lenta (5 minutos). El tratamiento con EPOPEN es normalmente un tratamiento prolongado. La interrupción del tratamiento puede realizarse, si fuera necesario, en cualquier momento.

INTOXICACION: El margen terapéutico de r-HuEPO es muy amplio. Incluso a niveles séricos muy altos, no se han observado síntomas de intoxicación.

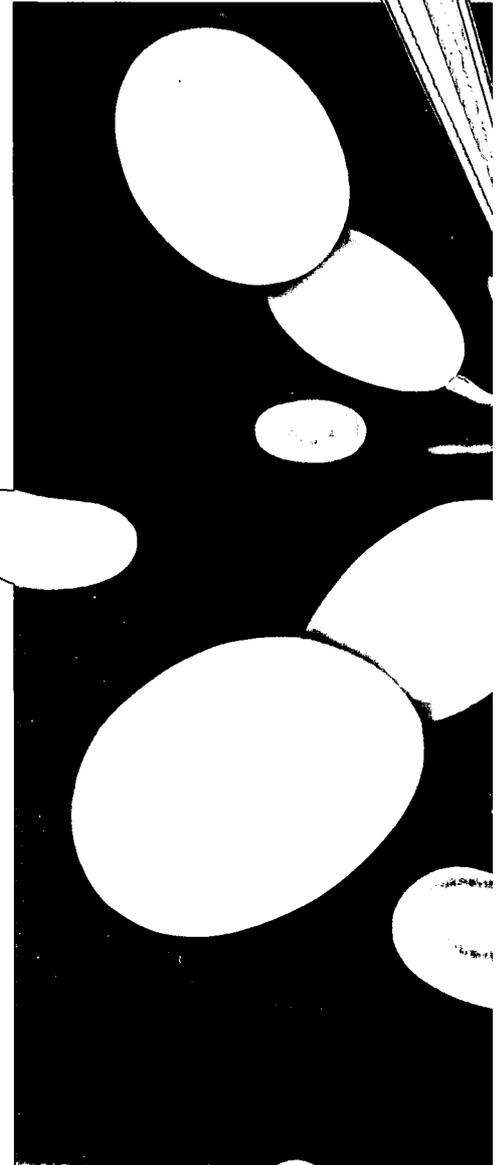
PRECAUCIONES. USO PEDIATRICO: Se están realizando estudios de eficacia y seguridad en niños.

INCOMPATIBILIDADES (PRINCIPALES): NO ADMINISTRAR POR INFUSION INTRAVENOSA NI EN SOLUCION CON OTROS MEDICAMENTOS.

CADUCIDAD: Dieciocho meses.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar entre 2 y 8 °C. No congelar ni agitar y proteger de la luz.

PRESENTACIONES: Caja de 6 viales de 2.000 U/ml de r-HuEPO P.V.P. IVA 30.574 pts. Caja de 6 viales de 4.000 U/ml de r-HuEPO P.V.P. IVA 61.126 pts.



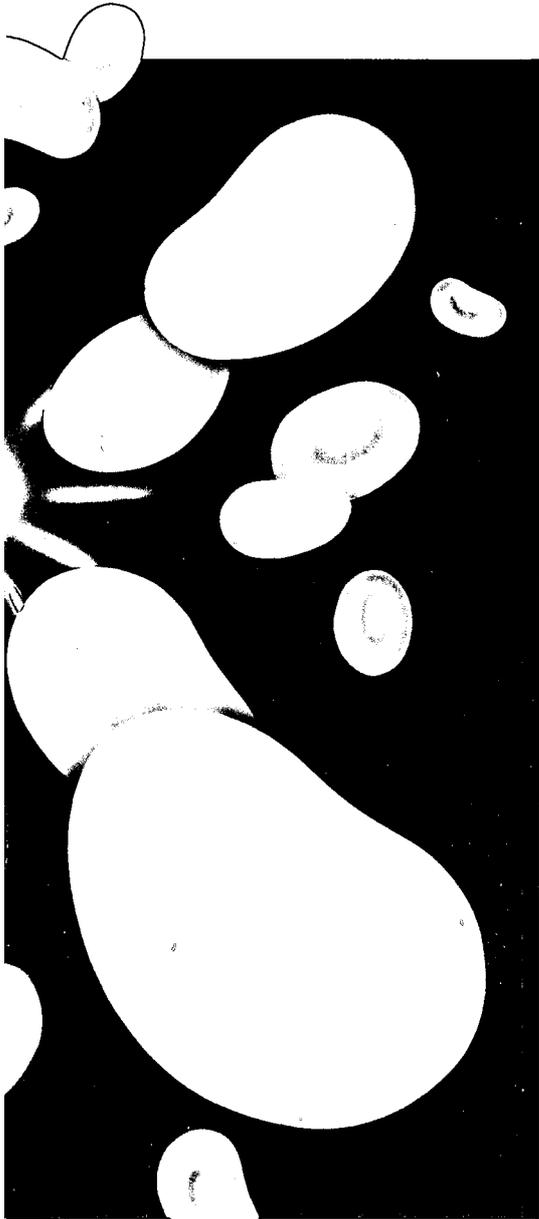
EPO

UNICA ERITROPOYETINA APR
Y PARA ADMINISTF

A EN PACIENTES CON I.R.C.

EPEN

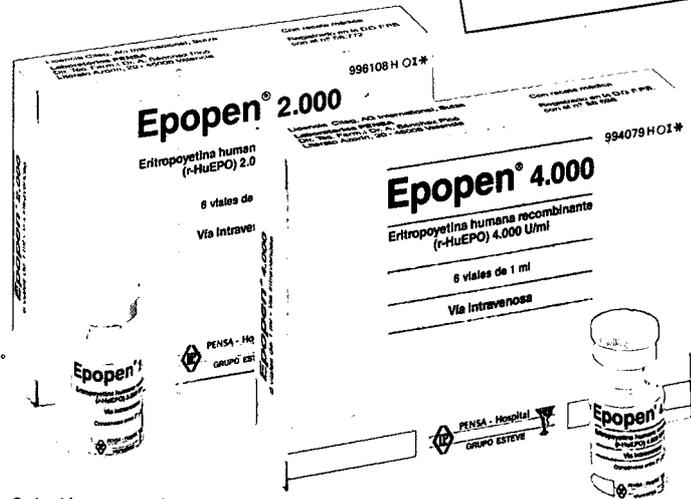
na humana recombinante (r-HuEPO)



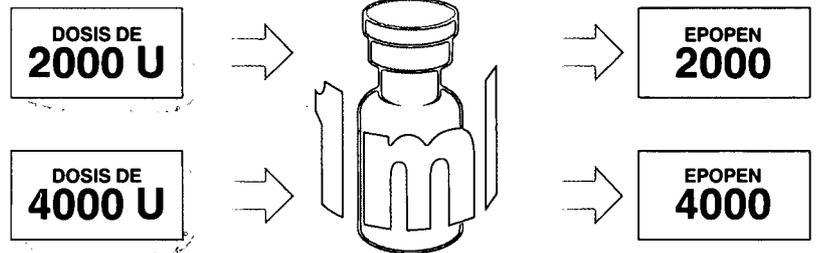
TIN α

**EN HEMODIALISIS Y PREDIALISIS
POR VIA SUBCUTANEA**

**NUEVA
PRESENTACION
EN VIALES**



Solución preparada
para su uso inmediato



**PERMITE LA ADMINISTRACION DE DOSIS ELEVADAS (4.000 U.I.)
CON SOLAMENTE 1 ML DE VOLUMEN**

EPOETIN α - EPOPEN

**CORRIGE LA ANEMIA Y MEJORA LA CALIDAD DE VIDA
DE LOS PACIENTES CON ANEMIA ASOCIADA A I.R.C.**

**ADMINISTRABLE POR VIA SUBCUTANEA
(DE USO PREFERIBLE EN PREDIALISIS)**



GRUPO ESTEVE

diálisis suele ser secundaria a un inapropiado proceso de desinfección, siendo más frecuente en la HD con bicarbonato. La contaminación con acetato es excepcional debido principalmente a su gran osmolalidad (5,1 M) en comparación con el bicarbonato (2,1 M). El amplio uso de la diálisis con bicarbonato durante los últimos años ha incrementado el potencial papel contaminante procedente del concentrado, como lo demuestran las múltiples comunicaciones científicas aparecidas durante esta década^{45, 47, 48}.

La transferencia de endotoxinas bacterianas desde el compartimiento del líquido de diálisis al torrente circulatorio depende de varios factores: 1) permeabilidad de la membrana para la endotoxina que está en relación con la configuración molecular de la misma y el tamaño de los poros de la membrana; 2) tasa de transferencia de la endotoxina, que depende de su concentración y del gradiente de presión; 3) capacidad intrínseca de adsorción de cada membrana. Con los monitores actuales de diálisis, con control volumétrico, se puede invertir el gradiente de presión, permitiendo por retrofiltración el paso de estas endotoxinas del compartimiento de diálisis hacia la sangre, sobre todo cuando se emplean membranas de alta permeabilidad. Se ha calculado que con tasas de ultrafiltración inferiores a 600 cc/hora puede existir retrofiltración, que favorece la aparición de reacciones a pirógenos inducidas por las toxinas procedentes del líquido de diálisis. Este proceso de retrofiltración depende a su vez de varios factores, como son el hematócrito, la concentración plasmática de proteínas y las características particulares de cada membrana, composición química, carga eléctrica y estructura geométrica^{49, 50}. Las endotoxinas de las bacterias gramnegativas son generalmente polisacáridos (LPS), que se encuentran en la pared celular y que se liberan con la lisis bacteriana. Su peso molecular oscila entre los 100 y 900 kd; por tanto, su paso a través de la membrana del dializador es prácticamente imposible. Sin embargo, estos complejos de LPS se pueden degradar por hidrólisis en fragmentos más pequeños, con un peso molecular inferior (2-20 kd), que pueden atravesar fácilmente los poros de las membranas de alta permeabilidad^{44, 51}. Aunque este tema permanece en controversia, ya que algunos autores^{52, 53} han publicado la ausencia de endotoxinas en sangre en presencia de retrofiltración, baño contaminado y dializadores de polisulfona, probablemente por deficiencias tecnológicas en la determinación de endotoxinas, como es el test del Limulus. Recientemente se ha demostrado la capacidad de las endotoxinas bacterianas para inducir un incremento de la interleukina-1 (IL-1) por los macrófagos^{54, 55}. Aun en ausencia de positividad del Limulus, se ha objetivado una gran actividad de IL-1 en el compartimiento sanguíneo cuando existe contaminación bacteriana del líquido de diálisis^{51, 56}, probablemente porque los monocitos son capaces de producir IL-1, incluso a bajas concentraciones de endotoxinas (50-100 pg/ml).

La IL-1 no es simplemente un mero marcador de la existencia de endotoxinas. La IL-1 participa activamente

en las reacciones adversas que presentan posteriormente los enfermos. La IL-1, entre otras acciones, estimula las células endoteliales, induciendo la liberación de PGI₂, que es un importante vasodilatador⁵⁷; favorece al adhesividad de los neutrófilos y monocitos e incrementa la actividad procoagulante del plasma⁵⁸, además de ser un potente pirógeno endógeno^{54, 55}.

Por otra parte, las endotoxinas bacterianas tienen capacidad para activar las fosfolipasas de las membranas celulares, que liberan ácido araquidónico, sintetizándose prostaglandinas, leucotrienos, tromboxano y PAF, responsables de la vasoconstricción pulmonar, aumento de la permeabilidad vascular y agregación plaquetaria, características de las reacciones secundarias a endotoxinas. Es importante especificar que el paso de endotoxinas del compartimiento de diálisis a la sangre no implica necesariamente la aparición de repercusión clínica, ya que en muchos casos el paciente es capaz de neutralizar la actividad de estas endotoxinas⁵⁹.

Reacciones anafilactoides no filiadas. IECA y AN69

Aunque cada vez se conocen mejor los tipos de reacciones anafilactoides (RA) que pueden aparecer dentro del contexto de la HD, las causas desencadenantes y sus mecanismos patogénicos, existen algunas reacciones no bien definidas clínicamente y cuyo origen aún no se ha filiado.

Entre éstas se ha descrito recientemente la aparición de RA durante la HD con membranas de AN69^{60, 61} en pacientes simultáneamente tratados con IECA. Estos últimos bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II y, a su vez, inhiben la acción de la kinasa II en la degradación de la bradikina, un potente vasodilatador que se acumula en el organismo por esta inhibición. Además se ha descrito, a nivel experimental, que los IECA incrementan la respuesta alérgica mediada por la liberación de histamina de los mastocitos cutáneos⁶². Por otra parte, uno de los efectos secundarios de los IECA es el desarrollo de angioedema espontáneo con edema de labios, facial, lengua, glotis y extremidades asociados con urticaria⁶³. La incidencia de esta asociación de angioedema espontáneo e IECA es de aproximadamente 0,2 %, apareciendo inicialmente durante el primer mes de tratamiento y no habiéndose observado diferencias notables entre los diversos IECA empleados en la práctica clínica.

En lo referente al AN69 ya se ha mencionado previamente que estas membranas tienen una escasa capacidad de activar el complemento y, por tanto, de generar anafilotoxinas del tipo C3a y C5a. Sin embargo, se conoce que la membrana de AN-69 negativamente cargada es un potente activador del factor Hageman *in vitro*⁶⁴, aunque está todavía en controversia si existe esta activación *in vitro* durante la HD^{65, 66}. El factor Hageman activado convierte la prekalikreína en kalikreína, que actúa sobre el kininógeno para liberar bradikina⁶². El factor Hageman, al ponerse en contacto con superficies cargadas ne-

gativamente, como es la membrana de AN69, se activa, pudiendo favorecer teóricamente la generación de bradikinina. Esta sustancia es un potente mediador de la inflamación que puede inducir los síntomas descritos inicialmente por Tielemans y cols.⁶⁰, consistentes en angioedema, broncospasmo, calambres abdominales, vómitos, hipotensión arterial y shock, durante los primeros minutos de la diálisis. Los IECA puede que actúen como amplificadores y/o catalizadores de esta respuesta inflamatoria severa al disminuir la degradación de las kininas⁶², incrementando la concentración plasmática de la bradikinina. Por tanto, un factor potencial para desarrollar RA cuando se asocian AN69 e IECA, y no con otras membranas, puede ser la propiedad de esta membrana de estar cargada negativamente, incrementando su capacidad de activar la cascada de las kininas, favorecido por la acción de los IECA bloqueando la degradación de la bradiquinina, potenciando en definitiva su acción hipotensora. En este sentido es importante valorar las propiedades adsorptivas de las proteínas que tienen las membranas de AN69^{61,73}, debidas a su configuración estructural¹⁵ y que las diferencia claramente de otras membranas de alta permeabilidad.

En el último año, y de forma progresiva, a la primera descripción de estas reacciones se han ido sucediendo diversas publicaciones al respecto, lo que ha creado una gran confusión y controversia, debido a la disparidad de experiencias comunicadas⁶⁹⁻⁷². Es importante destacar que estas RA no se habían detectado en pacientes tratados con IECA y membranas de AN69 en hemofiltración⁶¹ ni en hemodiafiltración⁷¹. Sin embargo, recientemente, Petrie y cols.⁷⁴ han descrito RA en dos pacientes tratados con IECA y hemodiafiltración con AN69, lo que ha aumentado aún más la virulenta polémica actual.

Parnes y Shapiro⁷² han publicado recientemente la primera descripción de RA en pacientes dializados en EE.UU. Estos autores observaron la aparición de RA en seis pacientes en HD tratados con dializadores capilares de AN69, cuatro de los cuales requirieron resucitación cardiopulmonar, siendo letal en uno de los casos. Es interesante resaltar que de los seis pacientes mencionados, cuatro estaban recibiendo tratamiento con IECA, es decir, que en dos de los casos se observó una RA con membranas de AN69 en ausencia de IECA. Estos mismos investigadores realizan una revisión de la literatura publicada hasta el momento sobre RA, en la que se han descrito un total de 1.087 pacientes, de los cuales 591 estaban dializándose con AN69 y los 496 restantes con diversas membranas celulósicas y no celulósicas. La asociación de AN69 e IECA se dio en 72 enfermos; 41 de éstos (57 %) presentaron algún grado de RA⁷². Estos datos hay que interpretarlos con cautela, ya que la mayoría de las publicaciones recogen la incidencia de resultados positivos, esto es, RA, siendo escasas las comunicaciones de ausencia de RA cuando se emplean simultáneamente AN69 e IECA. El grave problema es clasificar correctamente estas reacciones dentro de la asociación IECA-AN69, ya que en la mayoría de los ca-

sos son apreciaciones subjetivas del personal de las unidades de diálisis y se carece de un marcador biológico o bioquímico adecuado que nos permita catalogar el tipo y severidad de estas reacciones anafilactoides.

Verresen y cols.⁶¹ han propuesto que estas reacciones son provocadas por la contaminación bacteriana del líquido de diálisis, al favorecerse la permeabilidad de las endotoxinas por una membrana de alta permeabilidad (AN69) e incrementarse la fragilidad de los basófilos, aumentándose la liberación de histamina por la acción de los IECA. Sin embargo, hay datos clínicos que permiten cuestionar esta hipótesis. Tielemans y cols.⁶⁷, en un estudio multicéntrico epidemiológico retrospectivo realizado en varias unidades de diálisis de Francia, Bélgica y Suiza, observaron que este tipo de reacciones sólo se detectaban cuando se producía la asociación de AN69 e IECA, pero no cuando el IECA se asociaba a polisulfona (otra membrana de alta permeabilidad) o cuprofán. Dinarello⁷³ también está en contra de esta hipótesis, puntualizando que los productos de degradación bacterianos que atraviesan la membrana de diálisis producen un shock endotóxico que se caracteriza por hipotensión tardía y fiebre, que es completamente diferente del shock anafiláctico, que es de aparición inmediata y raramente asociado con hipertermia. Además no se podrían explicar las RA descritas con hemodiafiltración⁷⁴ con líquido de infusión y de diálisis estériles.

En nuestra unidad hemos observado que la supresión del tratamiento con IECA suprime la aparición de estas reacciones, a pesar de mantener a los pacientes con las mismas características de HD, incluyendo dializadores de AN69⁶⁸. Por el contrario, la descontaminación bacteriana de los monitores de diálisis, la prevención de retrofiltración inicial (haciendo recircular la sangre y el líquido de cebado hasta alcanzar una tasa de ultrafiltración adecuada) y la modificación del agente esterilizante (ETO por radiación gamma) no consiguieron evitar la aparición de estas reacciones. Las reacciones anafilactoides sólo se evitaron eficazmente cambiando la membrana o suprimiendo los IECA⁶⁸.

En caso de detectarse una reacción anafiláctica, en presencia de la asociación AN69 e IECA, y de acuerdo con las normas establecidas por Parnes y Shapiro, se recomienda seguir la siguiente pauta: clampar inmediatamente las líneas de diálisis, impidiendo el retorno de la sangre del circuito extracorpóreo al paciente, e infusión de suero salino 0,9 % y agentes presores si esta medida no es eficaz para remontar la hipotensión arterial. Si la reacción anafiláctica es muy severa y no remite con la desconexión del paciente en unos minutos, administración de glucocorticoides y epinefrina, siendo en algunos casos necesaria la intubación endotraqueal y la resucitación cardiopulmonar. En este sentido, y teniendo en cuenta la severidad de las reacciones descritas en algunos pacientes, que han sido incluso letales⁷², parece aconsejable evitar el uso simultáneo de membranas de AN69 e IECA, hasta que estudios más amplios y conclusivos esclarezcan o

confirman el origen y los mecanismos etiopatogénicos de estas nuevas reacciones anafilactoides.

Bibliografía

1. Villaruel F: Incidence of hypersensitivity reactions in hemodialysis. Report by the FDA. *Artif Organs*, 8:278-280, 1984.
2. Rumpf KW, Seubert S, Seubert A, Lowitz HD, Valentin R, Rippe H, Igpre H y Scheler F: Association of ethylene-oxide-induced IgE antibodies with symptoms in dialysis patients. *Lancet*, 2:1385-1387, 1985.
3. 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.
4. Dolovich J y Bell B: Allergy to a product(s) of ethylene oxide gas: demonstration of IgE and IgG antibodies and hapten specificity. *J Allergy Clin Immunol*, 62:30-34, 1978.
5. Caruana RJ, Hamilton RW y Pearson FC: Dialyzer hypersensitivity syndrome: possible role of ethylene oxide. *Am J Nephrol*, 5:271-274, 1985.
6. Bommer J, Wilhelms OH, Barth HP, Schindele H y Ritz E: Anaphylactoid reactions in dialysis patients: role of ethylene oxide. *Lancet*, 2:1382-1384, 1985.
7. Hiner EE: Report on plasmapheresis donor reactions. *Plasma*, Q 5:4-5, 30-31, 1983.
8. Leitman SF, Boltansky H, Alter HJ, Pearson FC y Kaliner MA: Allergic reactions to healthy plateletpheresis donors caused by sensitization to ethylene oxide gas. *N Engl J Med*, 315:1192-1196, 1986.
9. Lee FF, Durning CJ y Leonard EF: Urethanes as ethylene oxide reservoirs in hollow fiber dialyzer. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 31:526-533, 1985.
10. Ing TS y Daugirdas JT: Extractable ethylene oxide from cuprammonium cellulose plate dialyzers: importance of potting compound. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 32:108-110, 1986.
11. Ansonge W, Pelger M, Dietrich B y Baurmeister U: Ethylene oxide residuals in dialyzers after a stimulated clinical rinsing procedure. *Artif Organs*, 11:118-122, 1987.
12. Ogden A: New dialyzer syndrome. *New Engl J Med*, 302:1262-1266, 1980.
13. Bok DV, Pascual L, Herberger C, Sawyer R y Levin NW: Effect of multiple use of dialyzer on intradialytic symptoms. *Proc Clin Dial Transplant Forum*, 10:92-99, 1980.
14. Kants KS, Pollak VE, Cathey M, Goetz D y Berlin R: Multiple use of dialyzer: safety and efficacy. *Kidney Int*, 19:728-738, 1981.
15. Henderson LW, Cheney AK y Chenoweth DE: Choosing a membrane. *Am J Kidney Dis*, 3:5-20, 1983.
16. Foley RJ y Reeves WB: Acute anaphylactoid reactions in hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2:132-135, 1985.
17. Ing TS, Daugirdas JT, Popli S y Gandhi VC: First use syndrome with cuprammonium cellulose dialyzers. *Int J Artif Organs*, 6:235-239, 1983.
18. Daugirdas JT y Ing TS: First use reactions during hemodialysis: a definition of subtypes. *Kidney Int*, (Supl. 24):S37-S43, 1988.
19. Popli S, Ing TS, Daugirdas JT, Kheirbek AO, Viol GW, Vilbar RM y Ghandi VC: Severe reactions to cuprophane capillary dialyzers. *Artif Organs*, 6:312-315, 1982.
20. Key J, Nahmias M y Acchiardo S: Hypersensitivity reaction on first-use exposure to cuprophane hollow fiber dialyzer. *Am J Kidney Dis*, 2:664-666, 1983.
21. Hurley RM: Anaphylaxis during hemodialysis. *Int J Pediatr Nephrol*, 5:53-54, 1984.
22. Daugirdas JT, Ing TS, Roxe DM, Ivanovich PT, Krumlovsky F, Popli S y McLaughlin MN: Severe anaphylactoid reactions to cuprammonium cellulose hemodialyzers. *Arch Intern Med*, 145:489-494, 1985.
23. Foret M, Kuentz F, Hacherche T, Christolet M, Milongo R, Meftahi H, Dechelette E y Cordonnier D: Hypersensitivity reactions during hemodialysis in France. *Proc EDTA-ERA*, 22:181-191, 1985.
24. Rault RB y Silver MR: Severe reactions during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 5:128-135, 1985.
25. Villaruel F y Ciarkowski AA: A survey on hypersensitivity reactions in hemodialysis. *Artif Organs*, 9:231-238, 1985.
26. Röckee A, Thiel C, Abdelhamid S, Fiegel P y Walb D: Three cases of hemodialysis associated reactions. *Int J Artif Organs*, 8:179-180, 1985.
27. Kessler M, Maurice F, Moneret-Vautrin DA, Hurault de Ligny B, Caramal FL y Huriot C: Reactions anaphylactiques au cours de l'hémodialyse: responsabilité de la membrane de dialyse (cuprophane). *Nephrologie*, 5:119-122, 1984.
28. Kjellstrand CM, Alfrey AC, Eaton JW, Friedman EA, Ginn HE, Huel AR y Ogden D: Toxicity of materials and medications used in dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 24:764-769, 1978.
29. Pearson FC, Caruana R, Burkart J, Katz L, Chenoweth D, Dubczak J, Bohom J y Weary M: The use of limulus amoebocyte assay to monitor hemodialyzer-associated soluble cellulosic material (LAL-reactive material). En Watson SW, Levin J y Novitsky T (eds.). *Detection of Bacterial Endotoxins with the Limulus Amoebocyte Lysate Test*. AR Liss, Inc. New York, pp. 211-222, 1987.
30. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS y Jacob HS: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med*, 296:769-774, 1977.
31. Chenoweth DE: Complement activation during hemodialysis: clinical observations, proposed mechanisms and theoretical implications. *Artif Organs*, 8:281-285, 1984.
32. Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM y Post FR: Complement activation and hypersensitivity reaction to dialysis membranes. *N Engl J Med*, 311:878-882, 1984.
33. Fearon DT y Auster KF: The alternative pathway of complement. A system for host resistance to microbial infection. *N Engl J Med*, 303:259-263, 1980.
34. Aljama P, Martín-Malo A, Castillo D, Velasco F, Torres A, Pérez R y Castro M: Anaphylotoxin C5a generation and dialysis-induced leukopenia with different hemodialyzer membranes. *Blood Purification*, 4:88-92, 1986.
35. Hakim RM y Lowrie EG: Hemodialysis associated neutropenia and hypoxemia: the effect of dialyzer membrane materials. *Nephron*, 32:32-39, 1982.
36. Chenoweth DE, Cheung AK, Ward DM y Henderson LW: Anaphylotoxin formation during hemodialysis: comparison of new and reused dialyzers. *Kidney Int*, 24:770-774, 1983.
37. Martín-Malo A, Castillo D, Castro M, Pérez R, Ríos A, Jaraba M y Aljama P: Biocompatibility of dialysis membranes: A comparative study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 6, S2:55-58, 1991.
38. Cheung AK, Chenoweth DE, Otsuka D y Henderson LW: Compartmental distribution of complement activation products in artificial kidneys. *Kidney Int*, 30:74-80, 1986.
39. Gotz A: Severe spontaneous hypersensitivity to heparin. *Ann Intern Med*, 35:919-922, 1951.
40. Bemstein IL: Anaphylaxis to heparin sodium. *JAMA*, 161:1379-1381, 1951.
41. Wessler S y Gittel SN: Heparin: New concepts relevant to clinical use. *Blood*, 53:525-544, 1979.
42. Raji L, Shapiro FL y Michael AF: Endotoxemia in febrile reactions during hemodialysis. *Kidney Int*, 4:57-60, 1973.
43. Blagg CR y Tenckhoff H: Microbial contamination of water used for hemodialysis. *Nephron*, 15:81-86, 1975.
44. Klinkman H, Falkenhagen D y Smollich BP: Investigation of the permeability of highly permeable polysulphone membranes for pyrogens. *Contr Nephrol*, 46:174-183, 1985.
45. Man NK, Ciancioni C, Guyomard S, Blasis D, Delons S y Funk-Brentano JL: Risks and hazards of contaminated dialyzate associated with high-flux membrane. En C. Bucciatti (ed). *Prevention in Nephrology*. Milano, Masson Italia, 1987, pp. 227-234.
46. Smollich BP, Falkenhagen D, Schneidewind J, Mitzner S y Klinkman H: Importance of endotoxins in high-flux dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 6 (Supl. 3):S83-S85, 1991.
47. Ebsen J, Hirsch D, Luehman D, Collins A y Keshaviah P: Microbiological contamination of liquid bicarbonate concentrate for hemodialysis. (Abstract.) *ASAI O Abstr*, 16:43, 1987.

LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGIA Y LABORATORIOS CILAG (J&J)

ANUNCIAN

LOS PREMIOS EN NEFROLOGIA CILAG 1992

PREMIO	CUANTIA	FECHA LIMITE PRESENTACION	ENTREGA	LUGAR
III PREMIO DE INVESTIGACION MEDICA EN NEFROLOGIA	1º 500.000 ptas. 2º 250.000 ptas.	30 junio 1992	I CONGRESO HISPANOAMERICANO DE NEFROLOGIA	BARCELONA
III PREMIO EXTRAORDINARIO SOBRE ERITROPOYETINA	1º 500.000 ptas. 2º 250.000 ptas.	30 junio 1992	I CONGRESO HISPANOAMERICANO DE NEFROLOGIA	BARCELONA
PREMIO AL MEJOR POSTER	1º 250.000 ptas. 2º 150.000 ptas. Accesit: 100.000 ptas.	octubre 1992	I CONGRESO HISPANOAMERICANO DE NEFROLOGIA	BARCELONA



TENSOGRADAL

TENSOGRADAL 20 mg NITRENDIPINO

Calcioantagonista específico
para la hipertensión arterial.

DESCRIPCIÓN: Nitrendipino (TENSOGRADAL), pertenece a un nuevo grupo de sustancias, las dihidropiridinas, cuyo mecanismo de acción reside en la inhibición del flujo de calcio a la célula. Ejerce un efecto especial sobre los vasos sanguíneos disminuyendo las resistencias periféricas, lo que da lugar a vasodilatación. Este efecto se traduce en la clínica por una reducción de la presión sanguínea que perdura generalmente 24 horas, lo que hace posible una administración única diaria. **COMPOSICIÓN por comprimido:** Nitrendipino (D.C.I.).....20 mg. Excipiente, c.s. **INDICACIONES:** Hipertensión arterial. **POSOLOGÍA:** El tratamiento debería ajustarse individualmente, de acuerdo con la gravedad de la afección. Se recomienda iniciar el tratamiento con 1/2 comprimido diario de TENSOGRADAL 20 mg. (=10mg.). Si el tratamiento resulta insuficiente puede aumentarse la dosis a 1 comprimido de TENSOGRADAL 20 mg. En los pacientes con trastornos hepáticos crónicos o con insuficiencia renal, la degradación y la eliminación del principio activo están retardadas. Es necesario por tanto adaptar la posología a estas circunstancias, recomendándose iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg. al día. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:** En general el comprimido se ingiere sin masticar con ayuda de un poco de líquido, preferentemente por la mañana después del desayuno. **PRECAUCIONES:** El tratamiento de la hipertensión con este fármaco requiere un control médico regular. Al inicio del tratamiento con este medicamento, pueden aparecer síntomas de fatiga, mareos, etc. (ver efectos secundarios). Por tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducir automóviles, manejar maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria. El riesgo que supone la ingestión de bebidas alcohólicas en la conducción de automóviles, etc., está aumentando cuando se toma conjuntamente con este medicamento. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Son muy escasos y aparecen más bien al comienzo del tratamiento, siendo por regla general leves. Pueden presentarse: dolores de cabeza, rubefacción facial (flush) o sensación de calor. Estas manifestaciones son casi siempre inocuas y aparecen como consecuencia de una vasodilatación. En casos aislados pueden observarse náuseas, mareos, cansancio, reacciones cutáneas o palpitaciones, así como edema de piernas. Como ocurre con otras sustancias vasoactivas, pueden presentarse excepcionalmente, dolores en el pecho por lo general, 15-30 minutos después de la administración de TENSOGRADAL 20 mg. Los pacientes que experimenten este efecto deben consultar a su médico. **CONTRAINDICACIONES:** No se administrará durante el embarazo. No existe experiencia sobre su empleo durante el período de lactancia. **INTERACCIONES:** El efecto hipotensor de TENSOGRADAL 20 mg. puede intensificarse con otros medicamentos hipotensores, como por ej. los bloqueadores de los B-receptores. Las contraindicaciones y medidas de precaución válidas para estos medicamentos deben tenerse en cuenta. La administración de glucósidos cardíacos puede comenzarse o seguirse durante el tratamiento con TENSOGRADAL 20 mg., en algunos casos pueden observarse niveles plasmáticos elevados de glucósidos. La administración de otros antagonistas del calcio (por ej. nifedipina), pueden intensificar el efecto hipotensor de TENSOGRADAL 20 mg. **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:** En caso de sobredosisificación debe recurrirse a las medidas habituales de tratamiento sintomático, lavado y aspiración gástrica, noradrenalina para la hipotensión, atropina si hay bradicardia y fluidoterapia y aspiración asistida, si es necesario. **DISPENSAIÓN:** Con receta médica. **PRESENTACIÓN:** Envase de 30 comprimidos ranurados P.V.P(IVA) 4.299 ptas.

48. Bland L, Carson L, Ridgeway M, Agüero S y Favero M: Potencial bacteriológico and endotoxigenic hazards associated with liquid bicarbonate concentrate. (Abstract.) *ASAIO Abstr*, 16:54, 1987.
49. Schmidt M, Baldamus CA y Shcoeppe W: Backfiltration in hemodialyzer with highly permeable membranes. *Blood Purification*, 2:108-114, 1984.
50. Stiller S, Mann H y Brunner H: Backfiltration in hemodialysis with highly permeable membranes. *Contr Nephrol*, 46:23-32, 1985.
51. Man NK, Ciancioni C, Faivre JM, Diab N, London G, Maret J y Wamberg FP: Dialysis associated adverse reactions with high-flux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate. *Contr Nephrol*, 62:24-34, 1988.
52. Bommer J, Becker JP, Urbaschek R, Ritz E y Urbaschek B: No evidence for endotoxin transfer across high-flux polysulfone membranes. *Clin Nephrol*, 27:278-282, 1987.
53. Bernick JJ, Port FK, Favero MS y Brown DG: Bacterial and endotoxin permeability of hemodialysis membranes. *Kidney Int*, 16:491-496, 1979.
54. Maury CPJ: Interleukin 1 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Acta Med Scand*, 220:290-294, 1986.
55. Dinarello CA: Interleukin-1. *Rev Infect Dis*, 6:51-56, 1984.
56. Bingel M, Lonnenmann G, Shaldon S, Koch FM y Dinarello CA: Human interleukin-1 (Il-1) production during hemodialysis. *Nephron*, 43:161-163, 1986.
57. Rossi V, Breviario F, Ghezzi P, Dejama E y Mantovani A: Interleukin-1 induces prostacyclin in vascular cells. *Science*, 229:1174-1176, 1985.
58. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS y Gimbrone MA: Interleukin-1 induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity on human vascular endothelial cells. *J Exp Med*, 160:618-623, 1984.
59. Riveau GR, Novitsky TJ, Rolansky PF, Dinarello CA y Warren HS: Role of interleukin-1 in augmenting serum neutralization of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Microbiol*, 25:889-892, 1987.
60. Tielemans C, Madhoun P, Leeners M, Schandene L, Goldman M y Vanherwegheinen JL: Anaphylactoid reaction during hemodialysis on AN-69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney Int*, 38:982-984, 1990.
61. Verresen L, Waer M, Vanrenterheim Y y Michielsen P: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 336:1360-1362, 1990.
62. Lindgren BR, Persson K, Kihlström JE y Andersen RGG: ACE-inhibitor-induced enhancement of spontaneous and IgE-mediated histamine release from mast cells and basophilic leukocytes and the modulatory effect of capsaicin sensitive nerves. *Pharmacol Toxicol*, 64:159-164, 1989.
63. Williams GH: Converting-enzyme inhibitor in the treatment of hypertension. *N Engl J Med*, 319:1517-1525, 1988.
64. Matsuda T: Biological responses at non physiological interfaces and molecular design of biocompatible surfaces. *Nephrol Dial Transplant*, 4 (Supl.):s560-s566, 1989.
65. Wardle EN y Piercy DA: Studies of contact activation of blood in hemodialysis. *J Clin Pathol*, 25:1045-1049, 1972.
66. Vaziri ND, Tookey J, Paule P, Alikhani S y Hung E: Effect of hemodialysis on contact group of coagulation factors, platelets and leukocytes. *Am J Med*, 77:437-441, 1984.
67. Tielemans C, Vanherwegheim JL, Blumberg A, Cuvelier R, De Fremont JF, Dehout F, Dupont P, Richard C, Stolar JC y Wens R: ACE inhibitors and anaphylactoid reaction to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 337:370-371, 1991.
68. Alvarez de Lara MA, Martín-Malo A, Espinosa M, Castillo D y Aljama P: ACE inhibitors and anaphylactoid reaction to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 337:370, 1991.
69. Cases A, Esforzado N, López Pedret J y Revert L: Reacción anafilactóide durante la hemodiálisis con membrana de poliacrilonitrilo en una paciente tratada con inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. *Nefrol*, XI:355-356, 1991.
70. Mazuecos A, Montoyo C, Andrés A, Campo C y Praga M: Absence of anaphylactoid reactions with the Combined use of ACE inhibitors and AN69 hemodialysis membranes. *Nephron*, 59:519, 1991.
71. Teruel JL, Pascual J, Serrano P y Ortuño J: ¿Están contraindicados los inhibidores de la enzima de conversión en enfermos dializados con membranas de poliacrilonitrilo? *Nefrología*, 12:79-80, 1992.
72. Parnes JL y Shapiro WB: Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzers. *Kidney Int*, 40:1148-1152, 1991.
73. Martín-Malo A, Mallol J, Castillo D, Barrio V, Burdiel LG, Pérez R y Aljama P: Factors affecting β -microglobulin plasma concentration during hemodialysis. *Int J Artif Organs*, 8:509-514, 1989.
74. Petrie JJB, Campbell Y, Hawley CM y Hogan PG: Anaphylactoid reactions in patients on hemodialysis with AN69 membranes whilst receiving ACE inhibitors. *Clin Nephrol*, 36:264-265, 1991.