

¿Existe alguna incompatibilidad en la asociación de hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad y tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión?

F. Rousaud, J. Martínez y M. Rodá
S. de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona.

El concepto de biocompatibilidad en hemodiálisis se puede definir como las alteraciones clínicas y biomoleculares que aparecen a consecuencia de la interacción de la sangre con la membrana y el líquido de diálisis, así como de la aplicación de las distintas modalidades dialíticas. Esta definición lleva implícito el concepto de interacción sangre-material de diálisis. En 1990, Tielemans y cols.¹ describen varios casos de reacción anafiláctica (RA) en tres pacientes dializados con membranas de poliácridonitrilo (PAN) y tratamiento con inhibidores de la ECA (IECA), constituyendo lo que ellos denominan un ejemplo único de interacción entre sangre-superficies artificiales y drogas.

Efectivamente, a raíz de esta publicación han aparecido otras aportando nuevos casos, tanto a favor como en contra²⁻¹⁰, cuya casuística presentamos en la tabla I.

La incidencia de RA en las series publicadas es muy variable —oscila entre el 0 y el 100 %— teniendo en cuenta que sólo en una serie, la de Mazuecos y cols.⁹, la incidencia es nula, por lo que entre el resto de grupos ésta se sitúa entre el 7,1 y el 100 %.

El espectro clínico incluye malestar general, hipotensión, edema facial, náuseas, vómitos, tos, rampas abdominales, disnea-broncospasmo y shock.

La intensidad de las manifestaciones clínicas es variable, en algún caso con resultado de muerte, y no parece guardar relación con el tipo y dosis del IECA utilizado.

La sintomatología clínica aparece en todos los casos al inicio de la hemodiálisis y en algunos pacientes la clínica no se presenta en todas las sesiones de diálisis.

La mayoría de autores descartan otras causas de RA, como es la hipersensibilidad al óxido de etileno o a la heparina, la contaminación bacteriana del baño de diálisis o la introducción reciente de algún otro tipo de fármaco;

Tabla I. Descripción de los casos publicados

Autor/Año	1	2	3
Tielemans y cols./1990 ¹	4/3/75 %	9/0	19/0
Varresen y cols./1990 ²	14/9/64,2 %	—/—	—/—
Jadoul y cols./1991 ³	13/10/76,9 %	—/—	—/—
Van Es y cols./1991 ⁴	1/1/100 %	13/0	—/—
Alvarez-Lara y cols./1991 ⁵	5/4/80 %	3/0	—/—
Tielemans y cols./1991 ⁶	16/11/68,7 %	54/0	—/—
Rousaud y cols./1991 ⁷	1/1/100 %	15/0	1/0
Cases y cols./1991 ⁸	1/1/100 %	10/0	7/0
Mazuecos y cols./1991 ⁹	7/0/0 %	15/0	—/—
Parnes y cols./1991 ¹⁰	17/4/23 %	8/0	114/2

MAP: Membrana de alta permeabilidad. RA: Reacción anafiláctica.
1: Pacientes con MAP e IECA/N.º de pacientes con RA/Porcentaje.
2: Pacientes con IECA y otras membranas/N.º de pacientes con RA.
3: Pacientes con MAP sin IECA/N.º pacientes con RA.

echando en falta mayor información acerca de los antecedentes alérgicos de los pacientes descritos.

No parece existir predilección especial por algún tipo concreto de IECA; la mayoría de ellos han sido implicados (captopril, lisinopril, enalapril, perindopril); sólo en el grupo de Parnes y cols.¹⁰, así como en el de Galán y cols.²², incluyen a pacientes que presentaron RA durante la diálisis con membrana tipo AN69, pero sin haber tomado IECA alguno.

En cuanto al tipo de hemofiltro, la membrana mayormente implicada es la de poliácridonitrilo tipo AN69.

No se conocen con certeza los mecanismos exactos por los cuales la asociación de hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad y tratamiento con IECA provocan RA en un gran número de pacientes hemodializados. A la luz de los datos publicados, parece claro que es necesario la suma de estos dos factores para que aparezca la sintomatología clínica. Las diversas hipótesis etiopatogénicas se enumeran en la tabla II.

Los IECA modifican, por una parte, el metabolismo de las quininas, bloqueando su degradación¹⁸, y por otra inhiben el catabolismo de la sustancia P, taquiquinina que

Correspondencia: Dr. F. Rousaud.
Servei de Nefrologia.
Fundació Puigvert.
C/ Cartagena, 340.
08025 Barcelona.

Tabla II. Mecanismos etiopatogénicos implicados

Bloqueo de la degradación de las quininas y de la sustancia P por parte de los inhibidores de la ECA.
Aumento de la formación de bradiquina por parte de este tipo de membranas, a través de la activación del factor Hageman por la interacción plasma con partículas de superficie con carga negativa.
Los inhibidores de la ECA incrementan la síntesis de prostaglandinas. El captopril eleva los niveles circulantes de PGE ₂ .
Efecto directo de la retrofiltración de productos bacterianos a través de la membrana de diálisis.
Incremento de la fragilidad de los basófilos por parte de los inhibidores de la ECA, con liberación de histamina en respuesta a la presencia de productos bacterianos.
Predisposición y variabilidad individual a reacciones de hipersensibilidad.

es causante de hipotensión, vasodilatación y contracción de la musculatura lisa¹⁷.

Esta elevación en los niveles de quininas y de su actividad *in vivo*, secundaria al uso de IECA, produce a su vez un incremento en la síntesis de prostaglandinas; en este sentido se ha descrito con el uso de captopril una elevación de los niveles circulantes de PGE₂, un potente vasodilatador^{13, 14}.

La superficie con carga negativa de este tipo de membrana actúa como un potente activador del factor Hageman, el cual en última instancia provoca la liberación de bradiquina; a este respecto nosotros apuntamos⁷ que tanto las membranas de poliacrilonitrilo como las de cuprophan están implicadas en la generación de bradiquininas, pero las primeras presentan una mayor capacidad de producción, fijación y eliminación de dichas sustancias¹⁵, por lo que parecería más factible que apareciera RA con el uso de membranas de cuprophan. En este sentido no hay ningún autor que en su serie incluya a pacientes con clínica y dializados con membranas de cuprophan.

Otra teoría patogénica implica a los IECA en que éstos pueden aumentar la fragilidad de los basófilos, los cuales liberan histamina en respuesta a la presencia de sustancias bacterianas^{19, 20}. Las membranas de alta permeabilidad permiten el paso de productos bacterianos del líquido de diálisis contaminado a la sangre (fenómeno de retrofiltración) con el consiguiente riesgo de RA por aumento en la producción de bradiquininas. El concepto de shock anafiláctico secundario a retrofiltración de productos bacterianos aportada por Verresen y cols.² ha sido posteriormente matizado por Dinarello¹¹. Este autor considera que la sintomatología que aparece a consecuencia del paso de productos bacterianos a través del hemofiltro debe considerarse en el contexto de un shock endotóxico y no de shock anafiláctico, y que, aparte de cursar con hipotensión, se acompaña de forma invariable de fiebre. Por las experiencias aportadas, ninguno de los pacientes descritos ha presentado fiebre. Otro aspecto a tener en consideración es que la contaminación bacteriana se produce con más frecuencia cuando la hemodiálisis se realiza con baño de bicarbonato, y que con el uso de diálisis con acetato de elevada osmolalidad se previene el cre-

cimiento bacteriano. También hay que tener presente que, ante las mismas condiciones de diálisis, no todos los pacientes se ven afectados. Por todo ello no queda clara la hipótesis de la retrofiltración de productos bacterianos como causante de RA.

Van Es y cols.⁴, siguiendo la teoría de Verresen y cols.², sugieren el cambio de membrana de poliacrilonitrilo (AN69) por otra de polisulfona de alto flujo por la impermeabilidad de esta última a endotoxinas y productos bacterianos²¹.

Desde otro punto de vista, Jadoul y cols.³ consideran que no es necesario la presencia del líquido de diálisis para que aparezca la sintomatología clínica; lo fundamentan por la presencia en un paciente de RA durante varias sesiones de ultrafiltración aislada, así como durante el uso de dializadores tratados con hipoclorito, ya sea con o sin la presencia del baño de diálisis; con la sustitución del hipoclorito por formaldehído no se evidencia RA, probablemente por respetar el segundo el revestimiento proteico de la membrana que actúa a modo de capa protectora.

Más recientemente, Galán y cols.²² describen varios casos de RA en seis pacientes de un total de 84 (7,1 %), todos ellos dializados con membrana AN69, bicarbonato en el baño de diálisis con o sin tratamiento con IECA. En su experiencia resaltan la importancia de la retrofiltración como causante de RA; en este caso los IECA podrían actuar de forma paralela e independientemente o bien actuando en respuesta a la presencia de sustancias bacterianas (de hecho objetivan contaminación del baño de diálisis de las máquinas de todos los pacientes afectos). Estos autores aconsejan, en caso de aparición de sintomatología, no sólo el cambio del hemofiltro, sino el paso de hemodiálisis a hemodiafiltración (por la no presencia de RA en los pacientes con esta técnica).

Aparte del tratamiento médico común en este tipo de situaciones (retorno de la hemodiálisis, recirculación extracorpórea, oxigenoterapia, antihistamínicos, corticoides, etc.), la mayoría de autores coinciden en que el cambio a otro tipo de hemofiltro o bien la supresión del tratamiento con IECA es suficiente para que desaparezca la clínica.

Pames y cols.¹⁰ sugieren las siguientes recomendaciones en caso de que aparezca RA:

- Pinzar inmediatamente las líneas, para evitar el retorno de la sangre del circuito extracorpóreo.
- Infusión rápida de fluidos y/o la administración de agentes presores.
- Oxigenoterapia e intubación en caso necesario.
- En caso de persistencia de la sintomatología, administración de glucocorticoides y/o epinefrina.

En resumen, y a la luz de los datos publicados hasta la actualidad, se puede afirmar que existe una relación entre la asociación de hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad y tratamiento con IECA como responsables de clínica anafilactoide en un gran número de pacientes.

La membrana mayormente implicada es la de poliacrilonitrilo tipo AN69. En cuanto a los IECA, no parece que ninguno de ellos participe de forma específica en esta asociación, por lo que se deduce que es la acción común de esta familia de fármacos lo que influye y no las propiedades físico-químicas o farmacocinéticas de alguno de ellos. La influencia de la presencia o no del baño de diálisis y la existencia de contaminación bacteriana del mismo es una cuestión discutida. De la misma manera, por la descripción de RA en pacientes dializados con AN69 sin tratamiento concomitante con IECA, cuestiona la interdependencia de estos dos factores; en esta línea, los IECA actuarían de forma paralela e independiente, potenciando la acción anafilotóxica. El espectro clínico descrito es común en la mayoría de los casos; la intensidad de las manifestaciones clínicas es muy variable, probablemente debido a una predisposición y variabilidad individual frente a reacciones de hipersensibilidad. En todos los casos, el cambio de hemofiltro o la suspensión del tratamiento con IECA es suficiente para que desaparezca la clínica.

En definitiva, nadie pone en duda el impacto, difusión y uso de los IECA en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca, así como de las conocidas ventajas de la hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad, pero hasta que no se demuestre una clara e inequívoca relación causal entre estos dos factores hemos de ser cautos a la hora de valorar la utilización de IECA en pacientes hemodializados con membrana AN69 o viceversa.

Bibliografía

1. Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M, Schandene L, Goldman M y Vanherweghem JL: Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney International*, 38:982-984, 1990.
2. Verresen L, Waer M, Vanrenterghem Y y Michielsen P: Angiotensin-converting inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, dec. 1, p. 1360, 1990.
3. Jadoul M, Struyven J, Stragier A y Van Ypersele de Strihoy C: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 337:112, 1991.
4. Van Es A, Henry FC y Lobatto S: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 337:112-113, 1991.
5. Alvarez-Lara MA, Martín-Malo A, Espinosa M, Castillo D y Aljama P: ACE inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 337:370, 1991.
6. Tielemans C, Vanherweghem JL, Blumberg A, Cuvelier R, De Fremont JF, Dehout F, Dupont P, Richard C, Stolar JC y Wens R: ACE inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 337:370-371, 1991.
7. Rousaud F, Martínez J y Rodá M: Reacción alérgica asociada a hemodiálisis con membrana AN69 y tratamiento con captopril. *Nefrología*, 11:289-290, 1991.
8. Cases A, Esforzado N, López Pedret J y Revert L: Reacción anafilactóide durante la hemodiálisis con membrana de poliacrilonitrilo en una paciente tratada con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. *Nefrología*, 11:355-356, 1991.
9. 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.
10. Pames E y Shapiro W: Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. *Kidney International*, 40:1148-1152, 1991.
11. Dinarello CA: ACE inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 337:370, 1991.
12. Wilkin J, Hammond J y Kinkerdall W: The captopril-induced eruption. A possible mechanism: cutaneous kinin potentiation. *Arch Dermatol*, 116: 902-905, 1980.
13. Dinarello C: ACE inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*, 337:370, 1991.
14. Just PM: The positive association of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacotherapy*, 9:82-87, 1989.
15. Ballermann BJ, Levenson DJ y Brenner BM: Renin, angiotensin, kinins, prostaglandins and leukotrienes. En Brenner BM y Rector FC Jr, *The Kidney* (3rd ed.), Saunders, Philadelphia, p. 300, 1986.
16. Schulman G, Cooperberg C, Mason R, Holmest T, Arias R, Hakin RM y Arbeit LA: The biocompatibility of polyacrylonitrile as dependent of its ability to bind vasoactive substances (Abstract). *Kidney Int*, 31:245, 1987.
17. Tregear GW, Niall HD, Potts JT Jr, Leeman SE y Chang MM: Synthesis of substance P. *Nature (New Bid)*, 232:87-89, 1971.
18. Proud D: Kinin formation mechanism and role in inflammatory disorders. *Ann Rev Immunol*, 6:49-83, 1988.
19. Lindgren BR: New aspects on inflammatory reactions and cough following inhibition of angiotensin converting enzyme. *Acta Physiol Scand*, 537 (suppl.):1-53, 1988.
20. Norm S, Skov PS, Jensen C, Espersen F y Jarlov JO: Bacteria-induced histamine release. Examination of the bacterial cell wall components peptidoglycan, teichoic acid and protein A. *Agents Actions*, 16:273-276, 1985.
21. Bommer J, Becker KP, Urbascheck R, Ritz E y Urbascheck B: No evidence for endotoxin transfer across high-flux polysulfone membranes. *Clin Nephrol*, 27:278-282, 1987.
22. Galán A, Pérez García R, García Vinuesa M y Anaya F: Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis con membrana de AN69: el papel de los inhibidores de la ECA. *Nefrología*, 11:556, 1991.