

Eosinofilia de diálisis. Relación con la membrana del dializador

Eosinofilia de diálisis

J. Aranzábal, J. Gainza, R. Saracho, J. Otxaran, P. Gómez-Ullate, D. García Masdevall, A. Arrieta e I. Lampreabe

Nefrología. Hospital de Cruces. Bilbao

RESUMEN

En un tiempo corto hemos estudiado 10 de nuestros pacientes en hemodiálisis crónica con eosinofilia de diálisis (ED), sustituyendo la membrana de Cuprophan (primera fase) por membrana de EVAL (segunda fase) con el fin de observar si se producían cambios en la eosinofilia y en las alteraciones a ella asociadas, tal como la elevación de IgE plasmática y la elevación del cociente linfocitos T Helper/Suppressor C H/S).

Tras mantener a los pacientes durante cuatro meses en este régimen de diálisis no hemos encontrado variaciones significativas ni en el número de eosinófilos (primera fase: $670,8 \pm 327$ vs segunda fase: $720,6 \pm 507,3$; p: NS), ni en los niveles plasmáticos de IgE, que persisten elevados (primera fase: $254,3 \pm 274,1$ u/ml. vs; segunda fase: $214,2 \pm 213,6$ u/ml.; p: NS), ni en las subpoblaciones linfocitarias (linfocitos T totales: primera fase: $55,6 \pm 9,6$ % vs segunda fase: $51,8 \pm 6,4$ %; p: NS. Linfocitos T helper: primera fase: $42,9 \pm 7,7$ % vs segunda fase: $38,6 \pm 7,4$ p: NS. Linfocitos T supresor: primera fase: $21,3 \pm 3,7$ % vs segunda fase: $19,7 \pm 6,4$ %; p: NS). La eosinofilia de diálisis es un fenómeno de hipersensibilidad no corregible por la membrana de EVAL, lo que apoyaría la hipótesis que considera otros factores, en lugar de la membrana del dializador, como causantes de la misma.

Palabras clave: **Eosinofilia. Hemodiálisis. IgE. Subpoblaciones linfocitarias. Membranas de diálisis.**

DIALYSIS EOSINOPHILIA

SUMMARY

Ten patients affected by dialysis eosinophilia (ED) during 1 ½ years were studied. They had been treated for 12 months with dialysers containing sheet Cuprophan (first phase) and were changed to hollow fibre dialysers with Ethylene-Vinyl alcohol copolymer (EVAL) membrane for 4 months (second phase).

Correspondencia: J. I. Aranzábal.
Avda. Amaia, 8, 3.º
Romo-Lejona (Vizcaya)

Recibido: 11-VII-85.
En forma definitiva: 24-II-86.
Aceptado: 25-II-86.

There were no significant differences between the first and second phase of the study in plasma eosinophil count, plasma total IgE levels or the ratio of T helper to T suppressor lymphocytes but all three measurements were increased above normal in both phases of the study.

We conclude that ED is a hypersensitivity mediated event. There are elements in the dialysis circuit, other than Cuprophane membrane, which may be implicated.

Key words: Eosinophilia. Hemodialysis. IgE. Lymphocyte subsets. Cuprophane. EVAL.

Introducción

La eosinofilia de diálisis (ED) es un hallazgo clínico frecuente¹. Su trascendencia clínica, por ahora, no está bien determinada. Este fenómeno, que se ha relacionado siempre con la hemodiálisis, se acompaña de otro tipo de alteraciones, figurando entre las descritas recientemente la producción anormal de inmunoglobulinas², así como alteraciones en las diferentes subpoblaciones linfocitarias³. Sin embargo, no es seguro que este fenómeno pueda modificarse ni hacerlo desaparecer al cambiar las condiciones de diálisis o al emplear otro tipo de membranas en los dializadores. Tampoco está claro cómo es la reactividad de estos pacientes y su respuesta inmune ante situaciones como el trasplante renal.

La finalidad de este trabajo es incidir en las circunstancias de aparición de la ED y su comportamiento al emplear un tipo de diálisis modificando exclusivamente la membrana del dializador.

Material y métodos

Se estudian 10 pacientes en hemodiálisis con diagnóstico de ED durante año y medio de tiempo: tres de ellos presentaban eosinofilia persistente y el resto eosinofilia intermitente. Su edad estaba comprendida entre treinta y uno y sesenta y seis años, con una media de $47,5 \pm 13,2$ años; el tiempo en hemodiálisis osciló entre veinte y ciento diecisiete meses, con una media de $61,4 \pm 29,7$ meses. Todos seguían un régimen de tres sesiones semanales de cuatro horas de duración, siendo la técnica de diálisis empleada la convencional. Durante la primera fase del estudio, de un año de duración, se había realizado diálisis con membrana Cuprophane, utilizando líneas, tanto arterial como venosa, de polivinilcloruro (PVC), que siempre fueron de un solo uso. La esterilización tanto del dializador como de las líneas, se había realizado con óxido de etileno. La heparinización fue estándar y la medicación recibida consistía en suplementos vitamínicos, hierro oral, resinas de intercambio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico e hipotensores. Posteriormente, en la segunda fase, de cuatro meses

consecutivos, la diálisis se realizó con membrana de etilenvinilalcohol (EVAL), siendo las líneas de esterilización, la heparinización y la medicación idénticas a la primera fase.

Los recuentos en sangre periférica se hicieron en contador Coulter, considerando eosinofilia significativa cifras superiores a $450/\text{mm}^3$. Se realizaron en todo el período de estudio de nueve a cinco extracciones de sangre (media por paciente de seis), siempre con intervalos superiores a quince días. Se determinaban al mismo tiempo niveles plasmáticos de inmunoglobulina E, mediante técnica de radioinmunoanálisis directo con discos de papel como fase sólida (PRIST: Paper radioimmunosorbent test-Pharmacia). Se hicieron tres determinaciones en los meses seis, doce y dieciocho del estudio. También al mismo tiempo se estudiaron las subpoblaciones linfocitarias, separando los leucocitos de sangre periférica sobre ficoll-nitritoato sódico (Lymphoprep Nyegaard), lavados y 5×10^6 células mezcladas con anticuerpos monoclonales OKT3 (linfocitos T totales), OKT4 (linfocitos T helper-inductor) y OKT8 (linfocitos T supresor-citotóxicos) (Ortho Pharmaceutical). Se les hizo reacciones con IgG de cabra antirratón conjugada con fluorescina (Meloy) antes de ser observada al microscopio. Los resultados se expresan como porcentaje absoluto o como cociente OKT4/OKT8.

El grupo control estaba constituido por 12 pacientes elegidos al azar entre los pacientes en diálisis sin ED, determinándose en ellos los mismos parámetros de estudio.

Todos los pacientes habían recibido de 6 a 10 unidades de sangre total, determinándose posteriormente anticuerpos citotóxicos anti-HLA.

El análisis estadístico se hizo empleando la T de Student por pares, expresando los resultados como media \pm error estándar y considerando nivel de significación una $p < 0,05$.

Resultados

No se observan variaciones en la distribución del número de eosinófilos tras el cambio de membrana; los pacientes con eosinofilia persistente continuaron

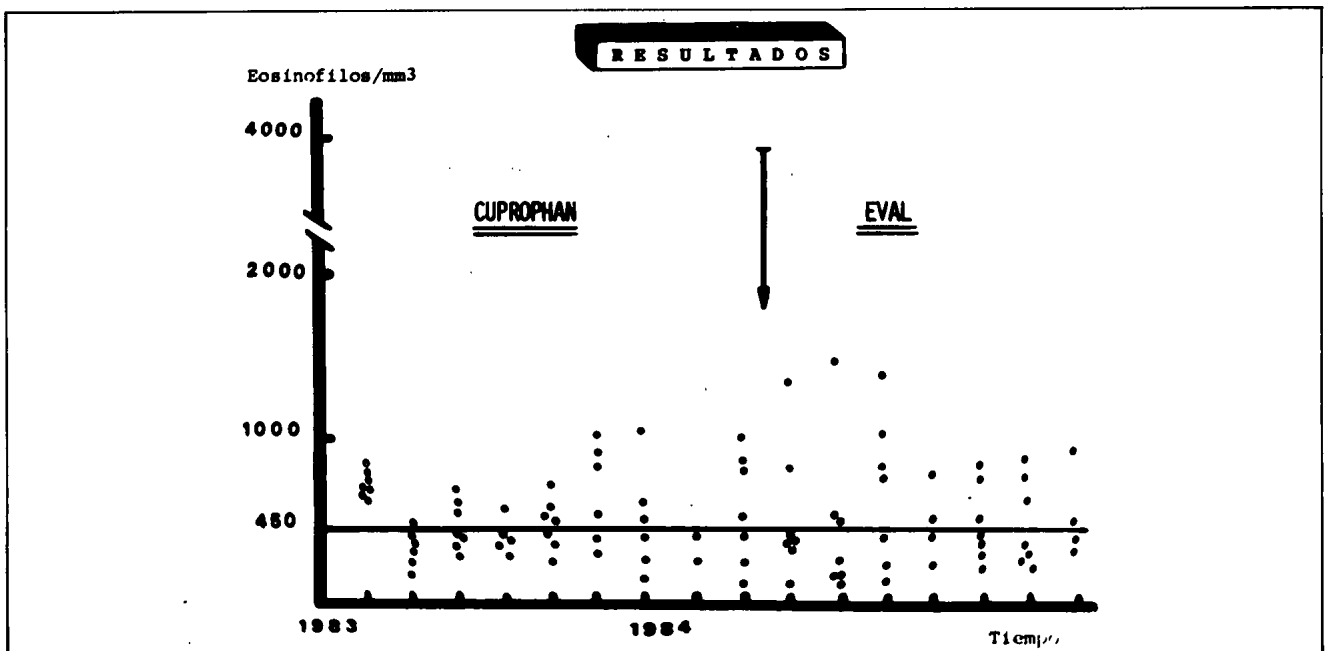


Fig. 1.—Determinaciones del número de eosinófilos durante la hemodiálisis con Cuprophane y EVAL en los pacientes con eosinofilia persistente. EVAL: etilenvinilalcohol.

mostrando eosinofilia en todas las determinaciones y los pacientes con eosinofilia intermitente la mostraban en algunas de las determinaciones (figs. 1 y 2).

No hay variaciones significativas en la media del número de eosinófilos de las determinaciones realizadas durante la primera y segunda fases, confirmando que no hay cambios tras el cambio de membrana (fig. 3).

Los niveles plasmáticos de IgE estaban significativamente elevados en los pacientes con ED a lo largo de todo el período de tiempo que duró el estudio, no existiendo variaciones significativas tras el cambio de membrana (tabla I).

Las tablas II, III y IV reflejan los porcentajes de las distintas subpoblaciones de linfocitos T. No encontramos variaciones significativas en los pacientes con ED tras el cambio de membrana ni en los linfocitos T totales, ni T helper-inductor, ni T supresor-citotóxicos. Tampoco observamos diferencias significativas en los porcentajes de linfocitos T totales con respecto al grupo control en las dos primeras determinaciones; sí se observa, sin embargo, un descenso significativo en los linfocitos T totales en los pacientes con ED en la tercera determinación. Los linfocitos T helper-inductor están significativamente elevados en los pacientes con ED en la primera determinación realizada con respecto al grupo control; en la segunda y tercera determinación, sin embargo, no hay variaciones significativas entre ambos grupos.

No hay diferencias significativas, en lo que se refiere a los linfocitos T supresor-citotóxicos, entre los dos grupos en la primera determinación; sí se obser-

va, sin embargo, un porcentaje más bajo de linfocitos T supresor-citotóxicos en los pacientes con ED en las dos siguientes determinaciones.

Hemos encontrado una elevación significativa del cociente H/S en los pacientes con ED con respecto al grupo control a lo largo de todo el período de tiempo que duró el estudio; no hubo tampoco en este parámetro cambios significativos tras el cambio de membrana (tabla V).

Discusión

La eosinofilia en los pacientes en hemodiálisis ha sido reportada recientemente por varios autores, que han señalado una incidencia entre el 19 y el 52 %^{1, 4-10}; las variaciones en la incidencia de eosinofilia son probablemente debidas a diferencias en los criterios definitorios del término empleado y en la distinta metodología empleada.

En un estudio previo⁹ hemos encontrado eosinofilia en el 29,5 % de 71 pacientes estudiados; 71,5 % presentaban eosinofilia intermitente (aparecía y desaparecía alternativamente a lo largo del período de tiempo que duró el estudio) y el restante 28,5 % presentaba eosinofilia persistente (en todas y cada una de las determinaciones realizadas) (fig. 1). Estas cifras coinciden con las de Montoliu⁴ y Scheuermann⁸, que hablan de eosinofilia, al igual que nosotros, a partir de 450 eosinófilos/mm³.

Ha sido implicado un mecanismo de hipersensibilidad^{4, 9-10} iniciado por una serie de sustancias ex-

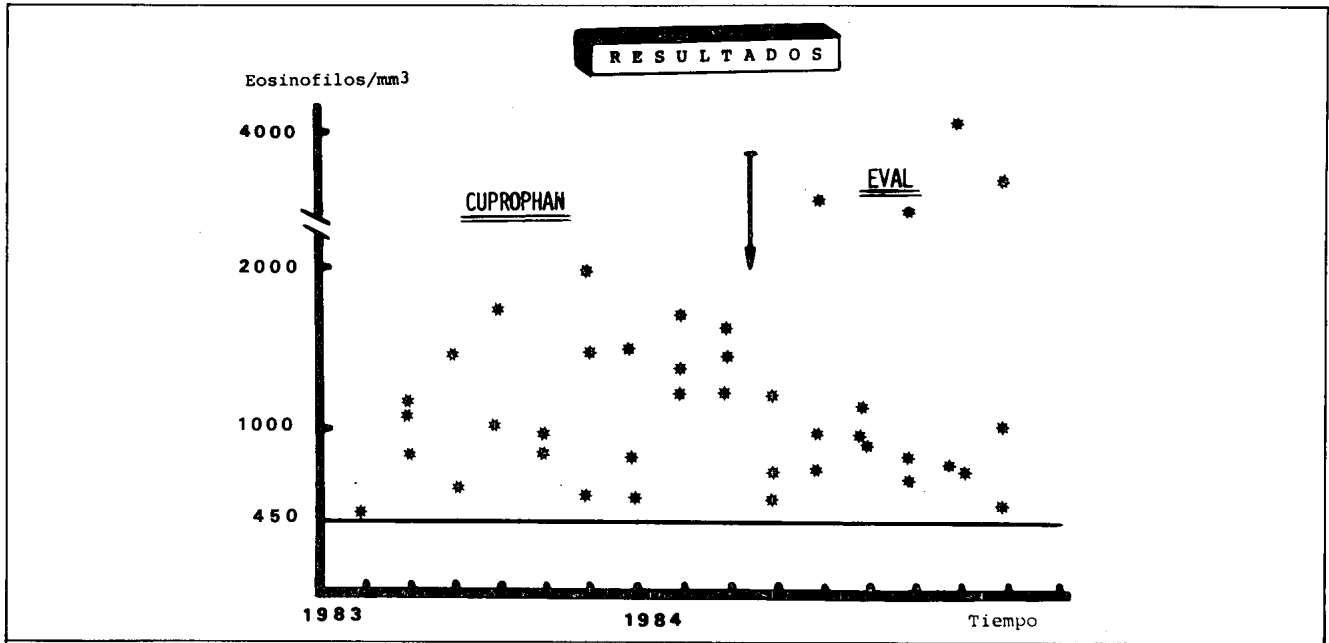


Fig. 2.—Determinaciones del número de eosinófilos durante la hemodiálisis con Cuprophán y EVAL en los pacientes con eosinofilia intermitente. EVAL: etilenvinilalcohol.

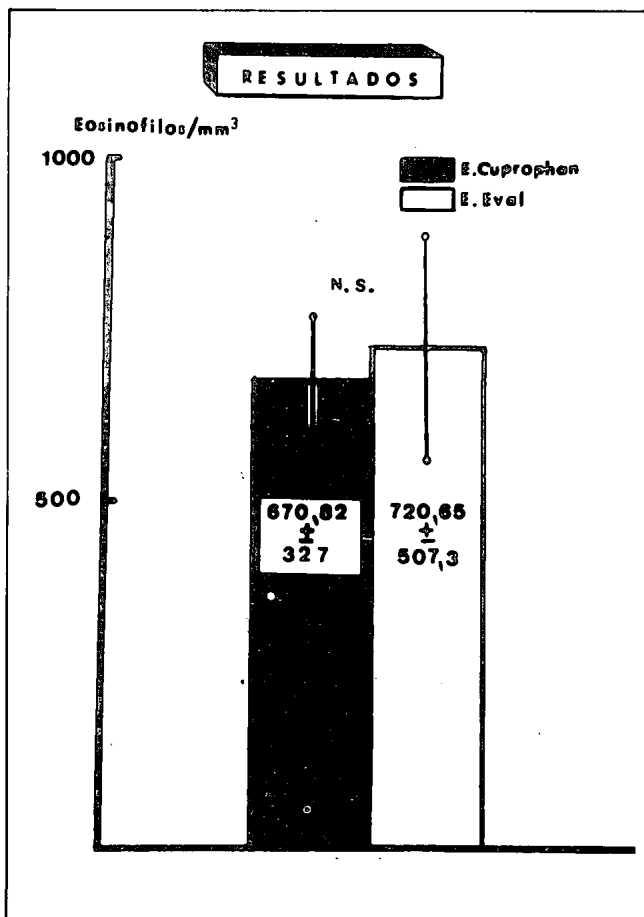


Fig. 3.—Media del número de eosinófilos durante la diálisis con Cuprophán y con EVAL. E: eosinofilia; EVAL: etilenvinilalcohol.

trañas utilizadas en la hemodiálisis, como pueden ser las membranas, en concreto el Cuprophán^{11, 12}, los plásticos de las líneas arterial y venosa¹³, los materiales utilizados en la esterilización de los dializadores y las líneas (formaldehído¹, óxido de etileno^{14, 15}, la heparina^{16, 17}, el acetato¹⁸, contaminantes del dialisate¹⁹ e incluso la fuente de agua¹⁹).

Hemos encontrado, al igual que otros autores, una elevación en los niveles plasmáticos de IgE^{4, 5, 10, 20}. La eosinofilia «per se» y la elevación de los niveles de IgE plasmática en los pacientes con eosinofilia en hemodiálisis nos hacen pensar en esta entidad como resultado de un proceso de hipersensibilidad.

También la elevación del cociente H/S podría, en cierto aspecto, apoyar la teoría de la hipersensibilidad, dado que ha sido descrito un aumento de dicho cociente en varios fenómenos de tipo alérgico, como la dermatitis atópica o la rinitis alérgica²¹. Tielmans³ coincide con nosotros al señalar un cociente H/S elevado en los pacientes con eosinofilia de diálisis.

Partiendo de la base de que la hipersensibilidad es un proceso «dinámico», las variaciones en las distintas subpoblaciones linfocitarias observadas a lo largo del tiempo de estudio en nuestros pacientes con eosinofilia (no influenciadas por el cambio de membrana) podrían responder a distintas fases de dicho fenómeno «dinámico» de hipersensibilidad. Michelson¹¹ sugiere que el Cuprophán es el causante de la eosinofilia de diálisis y de ciertas reacciones anafilácticas que aparecen al discontinuar la hemodiálisis con membrana de Cuprophán. Kessler¹² reporta la apari-

Tabla I. Resultados. Niveles plasmáticos de IgE (U/ml.)

Membrana	Cuprophán	EVAL	
Grupo eosinofilia.....	236,3 ± 252,7	254 ± 274,1	214,2 ± 213,6
Grupo control.....	16,5 ± 15,2	20,4 ± 16,7	27,6 ± 15,8
Tiempo.....	VI/84	XII/84	IV/85

*: p < 0,05.

Tabla II. Resultados. Subpoblaciones linfocitarias. T totales (OKT₃) (%)

Membrana	Cuprophán	EVAL	
Grupo eosinofilia.....	64,8 ± 8,8	55,6 ± 9,6	51,8 ± 6,4
Grupo control.....	61,5 ± 4,1	59,1 ± 3,7	63,5 ± 3,7
Tiempo.....	VI/84	XII/84	IV/85

*: p < 0,05.

Tabla III. Resultados. Subpoblaciones linfocitarias. Helper (OKT₄) (%)

Membrana	Cuprophán	EVAL	
Grupo eosinofilia.....	50,2 ± 6,3	42,9 ± 7,7	38,6 ± 7,4
Grupo control.....	40,7 ± 4,3	39,5 ± 4,2	42 ± 5,1
Tiempo.....	VI/84	XII/84	IV/85

*: p < 0,05.

Tabla IV. Resultados. Subpoblaciones linfocitarias. Supres.-Citotóx. (OKT₈) (%)

Membrana	Cuprophán	EVAL	
Grupo eosinofilia.....	24,1 ± 5,2	21,3 ± 3,7	19,7 ± 6,4
Grupo control.....	26,8 ± 4,9	28,5 ± 5,9	28,4 ± 6
Tiempo.....	VI/84	XII/84	IV/85

*: p < 0,05.

Tabla V. Resultados. Cociente linfocitos T Helper/T Supres. (H/S)

Membrana	Cuprophán	EVAL	
Grupo eosinofilia.....	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,7	2,3 ± 1,4
Grupo control.....	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,3
Tiempo.....	VI/84	XII/84	IV/85

*: p < 0,05.

ción de eosinofilia y manifestaciones anafilácticas con elevación de IgE plasmática en un paciente en hemodiálisis con Cuprophan; estas alteraciones desaparecían tras reemplazar la membrana de Cuprophan por una membrana de acetato de celulosa.

Scheuermann²², sin embargo, tras sustituir la membrana de Cuprophan por EVAL (con propiedades químicas esencialmente distintas y teóricamente más biocompatible y con menor suelta de partículas que podrían actuar como alérgenos), en 11 de sus pacientes con eosinofilia de diálisis, no encontró cambios en la eosinofilia ni en los niveles plasmáticos elevados de IgE que presentaban, llegando a la conclusión de que el Cuprophan no es el responsable de la eosinofilia de diálisis. Los resultados de este autor son semejantes a los nuestros; en este estudio, además, no encontramos tampoco variaciones en las subpoblaciones linfocitarias ni en el cociente H/S tras el cambio de membrana.

No podemos asegurar que el Cuprophan no sea responsable de la eosinofilia de diálisis, dado que también la membrana de EVAL podría dar lugar a dicha eosinofilia, a través de la suelta de cantidades más o menos pequeñas de sustancias que actuaran como alérgenos desencadenantes del proceso de hipersensibilidad. Sí podemos, sin embargo, asegurar que el Cuprophan no es el único causante de la eosinofilia de diálisis, cada la no corrección de dicha eosinofilia ni de ninguna de las alteraciones asociadas a la misma (IgE plasmática elevada y cociente H/S aumentado) tras sustituir la membrana de Cuprophan por membrana de EVAL. En definitiva, la membrana de EVAL no corrige la eosinofilia de diálisis; esto apoyaría la hipótesis que considera otros factores como responsables de la ED (óxido de etileno, heparina sódica, PVC, contaminantes del dialisate, etc.).

Sospechamos que el mecanismo de hipersensibilidad probablemente responsable de la eosinofilia de diálisis es multifactorial, y posiblemente las sustancias implicadas en el mismo sean diferentes en distintos pacientes.

En cuanto a las posibles implicaciones clínicas de la eosinofilia de diálisis caben destacar las severas reacciones de hipersensibilidad como broncospasmo^{18, 23}, urticaria^{7, 11} o vasculitis⁶ que aparecen entre los pacientes con eosinofilia.

Santoro²⁴ reporta también una disminución de la sensibilidad a la heparina en los pacientes con eosinofilia de diálisis.

Dado el posible valor pronóstico del cociente H/S pretrasplante en la supervivencia del injerto²⁵, y teniendo en cuenta la elevación del cociente H/S en los pacientes con eosinofilia, este dato podría también tener interés en lo que respecta a las implicaciones clínicas de la eosinofilia de diálisis, siendo necesaria la realización de estudios posteriores para confirmar este punto.

Bibliografía

1. Hoy WE y Cestero RVW: Eosinophilia in maintenance hemodialysis patients. *J. Dialysis* 3:73-87, 1979.
2. Aranzabal J, Gómez-Ullate P, García Masdevall D, Arrieta A, Otxaran J, Saracho R, Gainza J y Lampreabe I: Niveles plasmáticos de inmunoglobulina E y subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con eosinofilia de diálisis. *Nefrología* V, 1:57-61, 1985.
3. Tielemans C, Collart F, Schandene L, Dupont E, Dratwa M y Wibran J: Eosinophilia and supresive T cell function in haemodialysis patients. *Abs EDTA*, 45, 1982.
4. Montoliu J, López-Pedret J, Andreu L y Revért L: Eosinophilia in patients undergoing dialysis. *Br Med J* 282:2098, 1981.
5. Shahin A, Mauri JM, Caño R, Marcos F, Mas C, Olmos A y Piera L: Eosinofilia en el hemodializado crónico. *Rev Soc Esp Dial Traspl* 3:21-26, 1981.
6. Spinowitz B, Simpson M, Manu P y Charytan C: Dialysis Eosinophilia. *Trans Am Soc Artif Internal Organs* XXVII:161-167, 1981.
7. Scheuermann EH, Fassbinder W, Frei V, Koch KM y Baldamur CA: Eosinophilia in hemodialysis. *Contr Nephrol* 36:133-138, 1983.
8. Voudiklaris S, Virvidakis K, Kalmantis T, Karafoulidou A y Mountokalakis T: Eosinophilia in patients undergoing regular hemodialysis. *Int Art Organs*. 6, n.º 4:195-198, 1983.
9. Pérez García R, Gurbindo C, Gurbindo MD y Valderrábano F: Eosinophilia in hemodialysis: Implication of the IgE-basophil sistem. *Nephron* 35:271-272, 1983.
10. Michelson EA, Cohen L, Dankner RE y Kulczycki AJR: Eosinophilia and pulmonary dysfunction during Cuprophan hemodialysis. *Kidney Intern* 24:246-249, 1983.
11. Kessler M, Maurice F, Moneret-Vantrin DA, Huralt de Ligny B, Caramau PC y Huriet C: Reactions anaphylactiques au cours de l'hémodialyse: responsabilité de la membrane de dialyse (Cuprophan). *Nephrologie* 5:119-122, 1984.
12. Bommer J, Ritz E y Andrassy K: Necrotizing dermatitis resulting from hemodialysis with polyvinyl chloride tubing. *Am Int Med* 91:869-70, 1979.
13. Poothlil NS, Shimizu A, Day DP y Dolovich J: Anaphylaxis from the products of ethylene oxide gas. *Ann Int Med* 82:58-60, 1975.
14. Marshall C, Shimizu A, Smith EK y Dolovich J: Ethylene oxide allergy in a dialysis center: prevalence in hemodialysis and peritoneal dialysis populations. *Clinical Nephrology* 21, n.º 6:346-349, 1984.
15. Hancock BW y Naysmith A: Hipersensitivity to cholesterol-preserved heparin. *Br Med J* 3:746, 1975.
16. Lee S y Schoen I: Eosinophilia of peritoneal fluid and peripheral blood associated with chronic peritoneal dialysis. *Am J Clin Path* 47:738-740, 1966.
17. Hanai K, Horinchi T, Hanai, J, Goth H, Hirasawa Y, Gejyo F y Aizawa Y: Haemodialysis associated asthma in a renal failure patient. *Nephron* 25:247-248, 1979.
18. Novello AC y Port FK: Hemodialysis eosinophilia. *Intern J Art Organs* 5:5-7, 1982.
19. Clodes J, Herve JP, Strull B, Guillodo MP y Tanneau R: Eosinophilia in hemodialysis patients: frequency, physiopathology and morbidity. *Abs EDTA* 58, 1982.
20. Kur J, Tse KS, Enarson D, Grzybowski S y Chan Yeung M. Lymphocyte subpopulations in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 39:509-514, 1984.
21. Scheuermann EH, Hanser I, Erust W y Fassbinder W: Cuprophan is not the responsible antigen for dialysis-eosinophilia. *EDTA*, abstracts 111, 1984.
22. Aljama P, Brown P, Turner P, Ward MK y Kerr DNS: Hemodialysis triggered asthma. *Br Med J* 2:251, 1978.
23. Santoro A, Trombethi E, Casadei-Maldini M, Mazzuca A,