

ORIGINALES

Leucopenia, hipoxemia y activación del complemento durante hemodiálisis y ultrafiltración. Influencia del líquido de diálisis sobre la biocompatibilidad de la membrana

S. García de Vinuesa, M. Resano, J. Luño, E. Junco, C. González, G. Berril y F. Valderrábano
Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

La aparición de una leucopenia aguda y pasajera se ha observado en enfermos urémicos durante los primeros minutos de hemodiálisis, hemofiltración y ultrafiltración, utilizando distintas membranas. El grado de leucopenia depende del tipo de membrana utilizado; máximo con cuprophan, moderado con acetato de celulosa y mínimo con poliacrilonitrilo. Simultáneamente a esta leucopenia se ha observado activación del complemento (disminución de los valores prediálisis de la actividad hemolítica total, de la actividad de la vía alterna, así como de C_3 y factor B, sin modificaciones de los niveles de C_4) tanto en hemodiálisis como en hemofiltración, pero no en ultrafiltración aislada.

Hipoxia significativa sólo se observó en nuestros enfermos durante hemodiálisis cuando el líquido de diálisis contenía acetato como alcalinizante.

Posteriormente, y con finalidad de estudiar la influencia del líquido de diálisis sobre la biocompatibilidad de la membrana, hemos realizado estudios de ultrafiltración-diálisis secuencial, utilizando una membrana de poliacrilonitrilo. Durante la ultrafiltración se pudo observar una discreta leucopenia a los quince minutos, que se resuelve a lo largo de la primera hora de ultrafiltración, no observándose cambios posteriores durante las tres horas siguientes de hemodiálisis. La PO_2 , que aumenta ligeramente durante ultrafiltración, cae durante la primera hora de diálisis. Sin embargo, el complemento total, C_3 y factor B, no variaron significativamente en ultrafiltración, pero la conexión del líquido de diálisis produjo a los quince minutos un descenso significativo de estos parámetros sin variaciones en el C_4 . Aunque se evidenció un descenso de la actividad de la vía alterna durante ultrafiltración, éste fue mayor a los quince minutos de hemodiálisis.

En conclusión, se puede deducir de nuestros resultados que la leucopenia e hipoxia asociadas a la hemodiálisis son fenómenos independientes. La leucopenia depende de la membrana utilizada y la hipoxia del líquido de diálisis empleado (acetato como alcalinizante). Por otra parte, la acción del complemento precisa de la interacción de la membrana con el líquido de diálisis, lo que sugiere una importante influencia de este último sobre la biocompatibilidad de la membrana.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Ultrafiltración. Biocompatibilidad. Leucopenia. Hipoxia. Activación del complemento.**

Correspondencia: Dra. D.ª Soledad García de Vinuesa y Rojas.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

LEUKOPENIA, HYPOXEMIA AND COMPLEMENT ACTIVATION DURING HAEMODIALYSIS AND ULTRAFILTRATION

SUMMARY

Acute, transient leucopenia occurs in uraemic patients during the first minutes of haemodialysis, haemofiltration and ultrafiltration, and leucopenia depends on the membrane used: maximal with Cuprophane, less marked using cellulose acetate in haemofiltration and minimal with polyacrylonitrile. Complement activation was noted in all dialysis procedures except ultrafiltration. However, no correlation was found between the intensity of the complement activation and the degree of leucopenia. Significant hypoxia only appeared in haemodialysis using an acetate bath even with the polyacrylonitrile membrane. Sequential ultrafiltration-dialysis studies clearly demonstrate that leucopenia and hypoxia are unrelated effects of haemodialysis. Leucopenia depends on the membrane used and hypoxia may be related to the use of an acetate dialysate. In addition, the presence of dialysis fluid was necessary for membrane-induced complement activation suggesting an important influence of the dialysate on membrane biocompatibility.

Key words: Hemodialysis. Ultrafiltration. Biocompatibility. Leukopenia. Hypoxia. Complement activation.

Introducción

Durante la primera hora de hemodiálisis se ha descrito la aparición simultánea de tres fenómenos: leucopenia, hipoxemia y activación del sistema del complemento¹, cuya patogenia es actualmente objeto de controversia¹⁻¹¹. La disminución en el recuento periférico de leucocitos es debida fundamentalmente a un descenso en el número de neutrófilos², que ocurre en los primeros quince minutos de la hemodiálisis, recuperándose posteriormente los valores basales a lo largo de la siguiente hora de hemodiálisis. Se ha demostrado que esta neutropenia aguda y precoz relacionada con la hemodiálisis es secundaria a un secuestro de neutrófilos en el lecho capilar pulmonar y probablemente en otros territorios³. Craddock y cols., en base a una serie de experimentos realizados *in vivo* e *in vitro*, han sugerido que la activación del sistema del complemento, producida por el contacto de la sangre con el cuprophane de la membrana de diálisis, es responsable del secuestro pulmonar de leucocitos y de la leucopenia. Por otra parte, este atrapamiento capilar pulmonar de microagregados leucocitarios sería la causa de una disfunción respiratoria que condicionaría la hipoxemia que puede aparecer simultáneamente^{1, 4, 5}.

Sin embargo, dos recientes observaciones parecen contradecir esta hipótesis, demostrando que la utilización en hemodiálisis de membranas distintas del cuprophane, tales como polisulfona o poliacrilonitrilo, no se acompaña de leucopenia precoz, a pesar de producir una marcada activación del sistema del complemento^{6, 7}. Asimismo, la hipoxemia se ha descrito con dializadores que no producen leucopenia

significativa⁸. Por otra parte, se ha demostrado que estos dos fenómenos, leucopenia e hipoxemia, no aparecen simultáneamente en pacientes sometidos a ultrafiltración-diálisis secuencial⁹. La utilización de líquido de diálisis con bicarbonato, en vez de acetato, parece prevenir la aparición de hipoxemia en diálisis¹⁰. Este hecho, confirmado en un trabajo previo realizado en nuestra unidad¹¹, que demostraba que la disminución en la presión arterial de oxígeno solamente ocurre en hemodiálisis cuando se utiliza acetato como «buffer» en el líquido de diálisis y no en hemodiálisis con bicarbonato ni en ultrafiltración, nos sugirió la realización de un estudio prospectivo sobre los efectos de la hemodiálisis con acetato y con bicarbonato, así como de la hemofiltración y ultrafiltración, utilizando diferentes membranas, en la activación del sistema del complemento y su relación con la leucopenia y la hipoxemia, tratando de profundizar en los mecanismos fisiopatogénicos de cada uno de estos tres fenómenos.

Material y métodos

Estudiamos 14 pacientes con insuficiencia renal terminal que estaban en tratamiento con hemodiálisis periódica, con edades comprendidas entre los dieciséis y cincuenta y dos años. Todos ellos llevaban más de un año en tratamiento con diálisis al comienzo del estudio y en ninguno se evidenció hipocomplementemia durante este período, ni recibían drogas que pudieran afectar a las cifras de leucocitos.

Ocho de estos pacientes fueron sometidos secuencialmente, con un intervalo de cuarenta y ocho

setenta y dos horas, a los siguientes procedimientos de diálisis:

1. Hemodiálisis durante cuatro horas con acetato en el líquido de diálisis (39 mEq/l.), con un dializador de cuprophan (ALT-100, 1,08 m²).

2. Hemodiálisis durante cuatro horas con un baño de bicarbonato (35 mEq/l.), utilizando el mismo dializador de cuprophan.

3. Hemodiálisis, también durante cuatro horas, con acetato (39 mEq/l.) y un dializador de poliacrilonitrilo (AN-69, 1,03 m²) en un sistema cerrado (Rhodial 75).

4. Hemofiltración realizada mediante un sistema posdilución (Sartorius) con infusión de 20 litros de una solución que contenía 38 mEq/l. de acetato y un flujo de ultrafiltración de 60-100 ml/min., obtenido a través de un hemofiltro de triacetato de celulosa (Sartorius haemofilter, 0,6 m²).

5. Ultrafiltración durante dos horas con la membrana de poliacrilonitrilo (AN-69).

El acceso para la circulación extracorpórea fue obtenido mediante fístula arteriovenosa interna en todos los casos y se utilizó heparina como anticoagulante, aproximadamente 7.000 unidades por procedimiento. No se han reutilizado dializadores en ningún caso.

Se obtuvieron muestras de sangre en anaerobiosis, de la línea arterial, al comienzo y a los quince, treinta, sesenta, ciento veinte, ciento ochenta y doscientos cuarenta minutos después del comienzo de cada procedimiento dialítico, salvo en ultrafiltración, en que la última muestra se extrajo a los ciento veinte minutos. Estas muestras se procesaron de inmediato para determinar: recuento periférico de leucocitos (Coulter-S) y presión parcial de oxígeno (PO₂), mediante un autoanalizador de gases Technicon.

Asimismo, de estas muestras de sangre se separó suero en alícuotas, que se mantuvieron congeladas para posterior determinación del complemento sérico: C₃C, C₄ y factor B, mediante inmunodifusión radial simple con anticuerpos monoespecíficos (Behring). El complemento hemolítico total se midió por dos métodos, CH50 mediante inmunohemólisis utilizando un microensayo con diluciones en placa y hematíes de carnero sensibilizados con hemolisina (Cordis Lab. Inc., Miami, Florida). Para las sucesivas diluciones se utilizó un «buffer» de gelatina-veronal con metales (GVBS**); CH100 por difusión radial en un gel de agarosa que contiene hematíes de carnero sensibilizados con hemolisina (Quantiplate Kallestad Lab. Inc., Austin, Texas). La actividad de la vía alterna (AP) se determinó mediante el método Quantiplate (Kallestad Lab.) por difusión en un gel de agar-EGTA con hematíes de conejo sensibilizados e inmovilizados en él.

El protocolo de estudio en los otros seis pacientes urémicos mantenidos en hemodiálisis periódica consistió en la realización de una hora de ultrafiltración seguida inmediatamente por otras tres horas de he-

modiálisis (ultrafiltración-diálisis secuencial) utilizando membrana de poliacrilonitrilo (AN-69) y máquina de diálisis Monitral (Hospal) con acetato en baño (39 mEq/l.). Utilizando este sistema durante ultrafiltración se produjo una discreta hipotermia, entre 31-33° C, en la sangre a la salida del dializador. En estos pacientes se obtuvieron, igualmente, muestras de sangre de la salida arterial al comienzo, quince, treinta y sesenta minutos de ultrafiltración y a los quince, treinta y sesenta minutos después de la conexión del líquido de diálisis para determinación de los mismos parámetros que en el protocolo anterior.

Los datos se expresan como valores medios \pm error estándar de la media (EEM). Se utilizó el porcentaje de decremento sobre las cifras prediálisis del recuento leucocitario y complemento sérico para la valoración de los resultados. Empleamos la «t» de Student para datos pareados en el análisis estadístico. Un valor de «p» inferior a 0,05 se consideró significativo.

Resultados

La figura 1 muestra las variaciones simultáneas obtenidas a los quince minutos del comienzo de cada procedimiento dialítico, en el recuento leucocitario y el complemento total (CH50), expresado como decremento porcentual en relación a los valores obtenidos prediálisis. Pudimos observar en hemodiálisis, utilizando una membrana de cuprophan, tanto con acetato como con bicarbonato, una marcada leucopenia y un descenso similar del complemento total. En hemofiltración con membrana de triacetato de celulosa, la leucopenia es menos manifiesta en relación con un parecido descenso del CH50 y existe una clara disociación de estos dos fenómenos, leucopenia y activación del complemento, en hemodiálisis con poliacrilonitrilo, en la que la leucopenia observada a los quince minutos fue mínima, a pesar de un importante decremento respecto a las cifras prediálisis de CH50. En ultrafiltración con poliacrilonitrilo el grado de leucopenia fue similar al obtenido en hemodiálisis con la misma membrana; sin embargo, a diferencia de lo observado en hemodiálisis, en ultrafiltración no observamos descenso en los niveles de complemento total.

Durante hemodiálisis con acetato pudimos observar, asimismo, a los quince minutos del comienzo un significativo descenso en relación a las cifras prediálisis, de CH100 ($69 \pm 5,7\%$, $p < 0,005$), C₃ ($75,7 \pm 6\%$, $p < 0,005$), factor B ($79 \pm 5,7\%$, $p < 0,05$) y de AP100 ($71 \pm 3,3\%$, $p < 0,005$), sin variaciones significativas de C₄ (fig. 2). Un similar descenso en los niveles de complemento se evidenció en hemodiálisis con membrana de cuprophan y líquido de diálisis con bicarbonato (fig. 3) y en hemofiltración utilizando una membrana de triacetato de celulosa (fig. 4). En hemodiálisis con

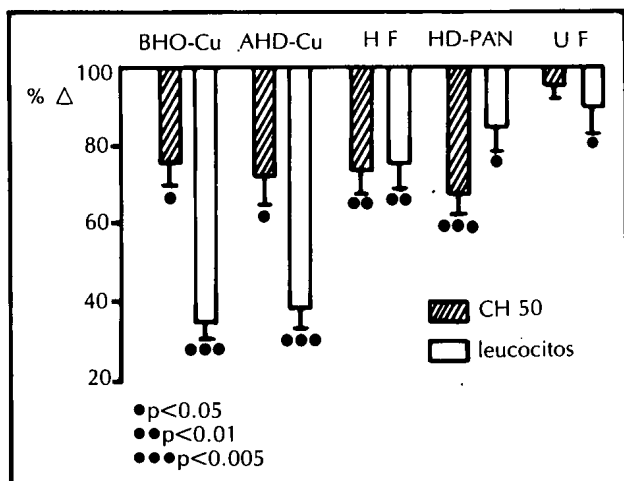


Fig. 1.—BHD-Cu: Hemodiálisis bicarbonato-cuprophán. AHD-Cu: Hemodiálisis acetato-cuprophán. HF: Hemofiltración. HD-PAN: Hemodiálisis acetato-AN-69. UF: Ultrafiltración AN-69.

membrana de poliacrilonitrilo, la caída en los niveles de complemento fue marcadamente significativa CH100: $71 \pm 4,6 \%$ ($p < 0,005$); C_3 : $72 \pm 4,3 \%$ ($p < 0,02$); factor B: $77 \pm 5 \%$ ($p < 0,01$), y AP100: $65 \pm 3,5 \%$ ($p < 0,005$) (fig. 5). Sin embargo, la ultrafiltración con membrana de poliacrilonitrilo no condiciona un descenso significativo en ninguno de los factores del sistema del complemento (fig. 6). Todas estas variaciones precoces del complemento sérico fueron pasajeras y reversibles a lo largo de las dos primeras horas de cada procedimiento (figs. 2-6).

En la figura 7 se representan los cambios en el recuento leucocitario y PO_2 , en relación con el complemento total (CH100), durante los doscientos cuarenta minutos de hemodiálisis con membrana de cuprophán y utilizando dos diferentes líquidos de diálisis: acetato y bicarbonato. Se puede observar una leucopenia significativa en los primeros quince minutos tras el comienzo de la hemodiálisis, que fue de 5.480 ± 321 céls/mm³ a 2.100 ± 250 céls/mm³ ($p < 0,001$), con un baño de acetato, y de 5.310 ± 285 céls/mm³ a 1.910 ± 207 céls/mm³ ($p < 0,001$) durante diálisis con bicarbonato. La presión parcial de oxígeno no mostró variaciones significativas en hemodiálisis con bicarbonato y se pudo observar un descenso significativo a lo largo de las dos primeras horas de diálisis con acetato: 91 ± 3 a 80 ± 4 mmHg ($p < 0,01$).

Durante hemofiltración, con membrana de triacetato de celulosa y utilizando un líquido de reposición que contenía acetato (fig. 8), la caída en el recuento leucocitario fue menos manifiesta: de 5.640 ± 178 a 4.240 ± 142 céls/mm³ ($p < 0,01$). Aun cuando se evidenció una clara tendencia al descenso de la PO_2 , durante la primera hora de hemofiltración éste no fue significativo.

La membrana de poliacrilonitrilo, durante los primeros minutos de hemodiálisis o de ultrafiltración,

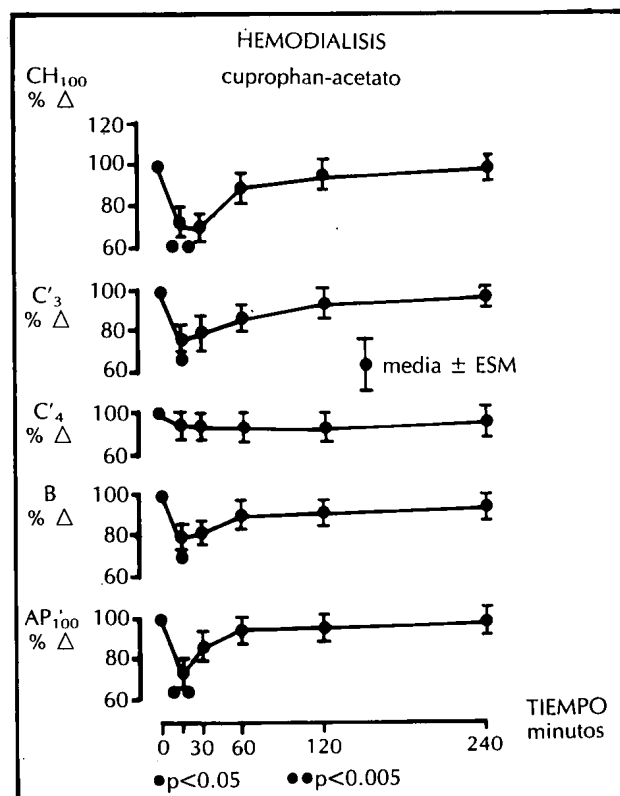


Fig. 2.—Hemodiálisis cuprophán-acetato.

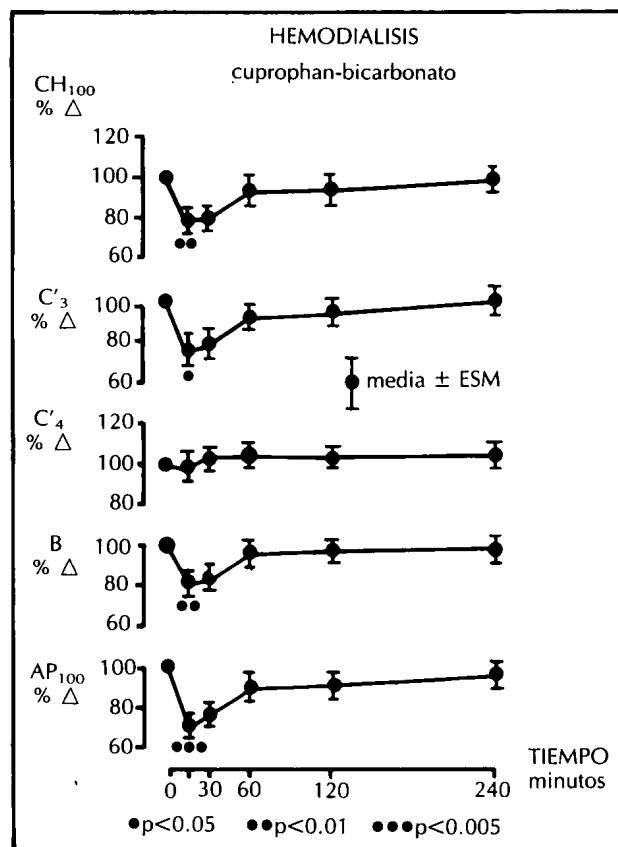


Fig. 3.—Hemodiálisis cuprophán-bicarbonato.

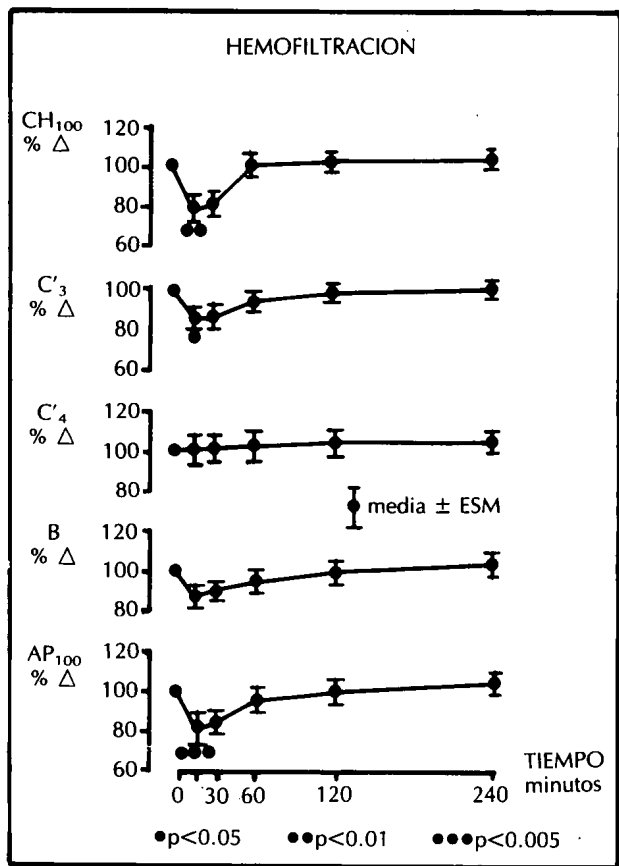


Fig. 4.—Hemofiltración triacetato de celulosa-acetato.

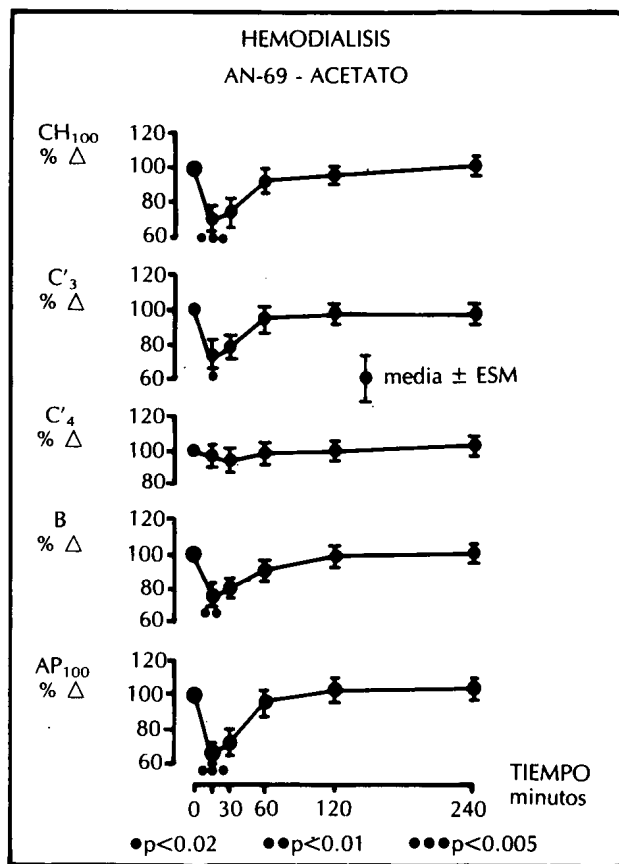
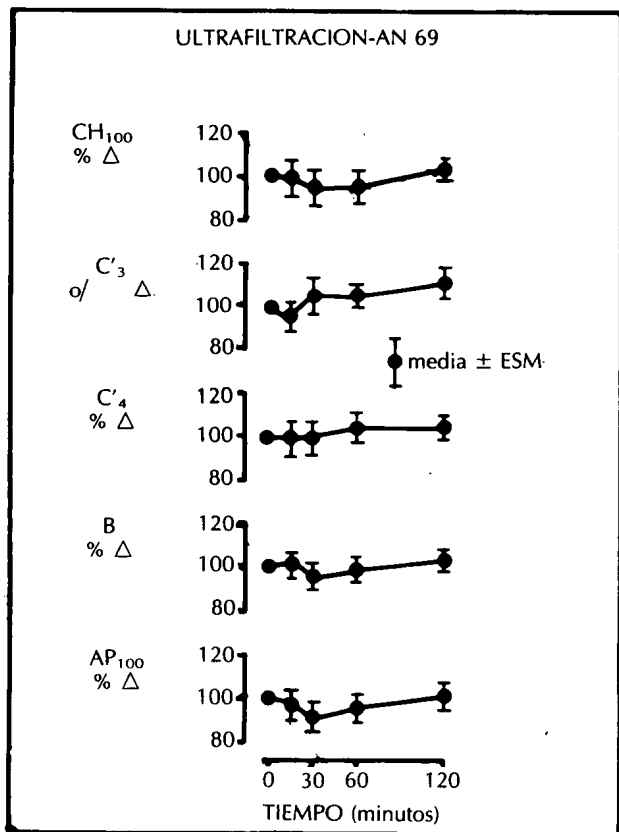


Fig. 5.—Hemodiálisis AN-69-acetato.

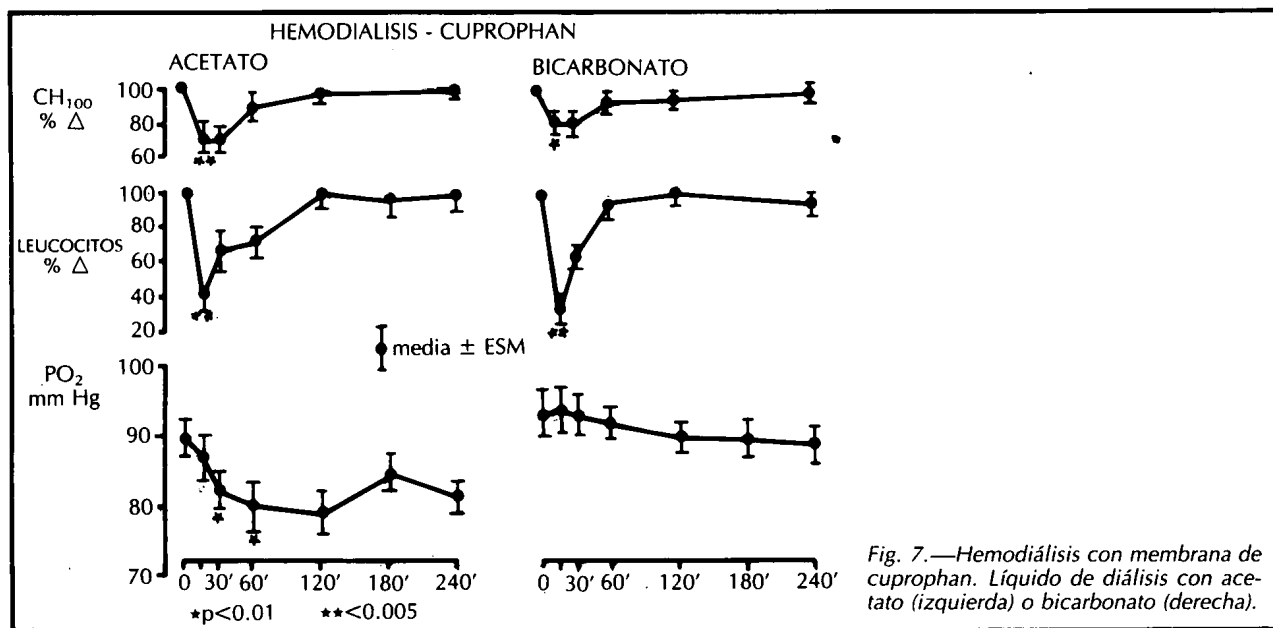


produjo una discreta pero significativa leucopenia de 5.700 ± 245 a 4.700 ± 178 céls/mm³ en hemodiálisis y de 5.460 ± 169 a 4.940 ± 198 céls/mm³ durante ultrafiltración ($p < 0,05$) (fig. 9). La presión parcial de oxígeno, que aumenta durante la primera media hora de ultrafiltración, desciende en hemodiálisis durante las dos primeras horas (de 92 ± 2 a 83 ± 3 mmHg, $p < 0,005$) con la membrana de poliacrilonitrilo y con líquido de diálisis con acetato.

Esta leucopenia, observada en todos los procedimientos en mayor o menor grado, se corrige entre los sesenta y ciento veinte minutos de diálisis o de ultrafiltración, paralelamente a las variaciones observadas en el complemento sérico. Sin embargo, el descenso de la PO₂, que aparece en hemodiálisis cuando se utiliza acetato como «buffer» en el líquido de diálisis, es más prolongado y persiste, al menos, durante las dos primeras horas de hemodiálisis.

Los datos obtenidos durante el estudio de ultrafiltración-diálisis secuencial (fig. 10) confirmaron que durante los primeros quince minutos de ultrafiltración la membrana de poliacrilonitrilo produce una discreta leucopenia (4.933 ± 321 a 4.343 ± 350 céls/mm³), que se corrige a lo largo de la primera hora de ultrafiltración, sin observarse posteriormente

Fig. 6.—Ultrafiltración AN-69.



ningún otro cambio significativo durante las siguientes tres horas de hemodiálisis. Sin embargo, el complemento total y C₃, que no varían durante la hora de ultrafiltración, descienden significativamente a los quince minutos de la conexión del líquido de diálisis, CH₅₀ (84 ± 3 %, p < 0,01) y C₃ (77 ± 3,7 %, p < 0,01). Las variaciones del factor B son significativas, y aun cuando se evidenció un descenso significativo en la actividad de la vía alterna durante ultrafiltración, esta caída fue mayor tras la introducción del líquido de diálisis. La PO₂, que aumentó discretamente durante ultrafiltración, cae a los quince minutos de hemodiálisis de 94,7 ± 5 a 84,3 ± 3,5 mmHg, p < 0,05.

Discusión

El presente trabajo, utilizando diferentes membranas en varios procedimientos dialíticos, confirma el hecho de que una leucopenia aguda y pasajera sucede durante los primeros minutos de hemodiálisis^{2, 12}, así como en ultrafiltración y hemofiltración, pero el grado de leucopenia depende de la membrana utilizada y no parece relacionado con el procedimiento dialítico; es máxima utilizando una membrana de cuprophan, menos manifiesta con acetato de celulosa en hemofiltración y mínima con membrana de poliacrilonitrilo (AN-69), tanto en hemodiálisis como en ultrafiltración. A pesar de estas diferencias, la intensidad de la activación del complemento, fundamentalmente a través de la vía alterna, que ocurre simultáneamente al descenso de los leucocitos en hemodiálisis (con membrana de cuprophan o de poliacrilonitrilo) y en hemofiltración, es similar.

Asimismo se ha podido observar una clara disociación de estos dos fenómenos en hemodiálisis con

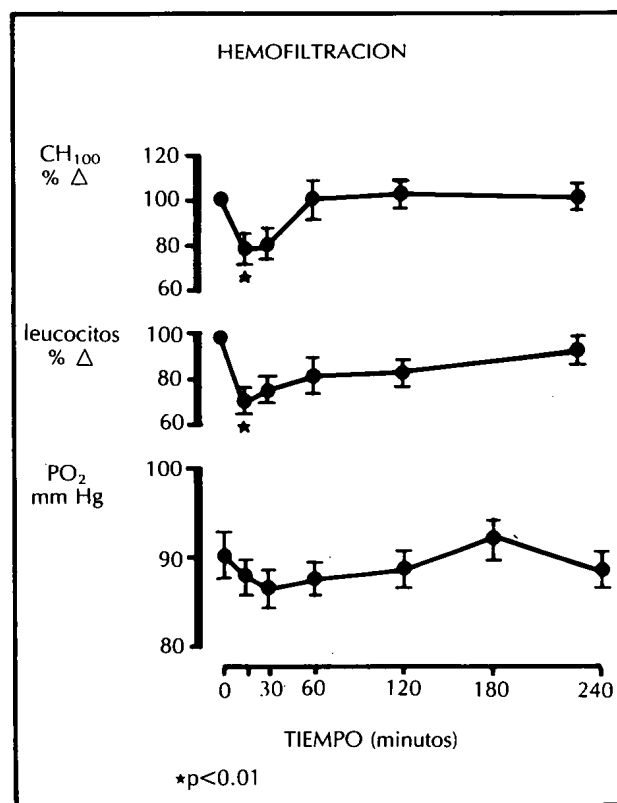


Fig. 8.—Hemofiltración. Triacetato de celulosa-acetato.

poliacrilonitrilo, en la que se evidencia mínima leucopenia, a pesar de una marcada activación del sistema del complemento.

Una observación importante obtenida en nuestro trabajo es que, en contra de lo que ocurre en hemodiálisis con membrana de poliacrilonitrilo, en ultrafiltración aislada con la misma membrana no produce

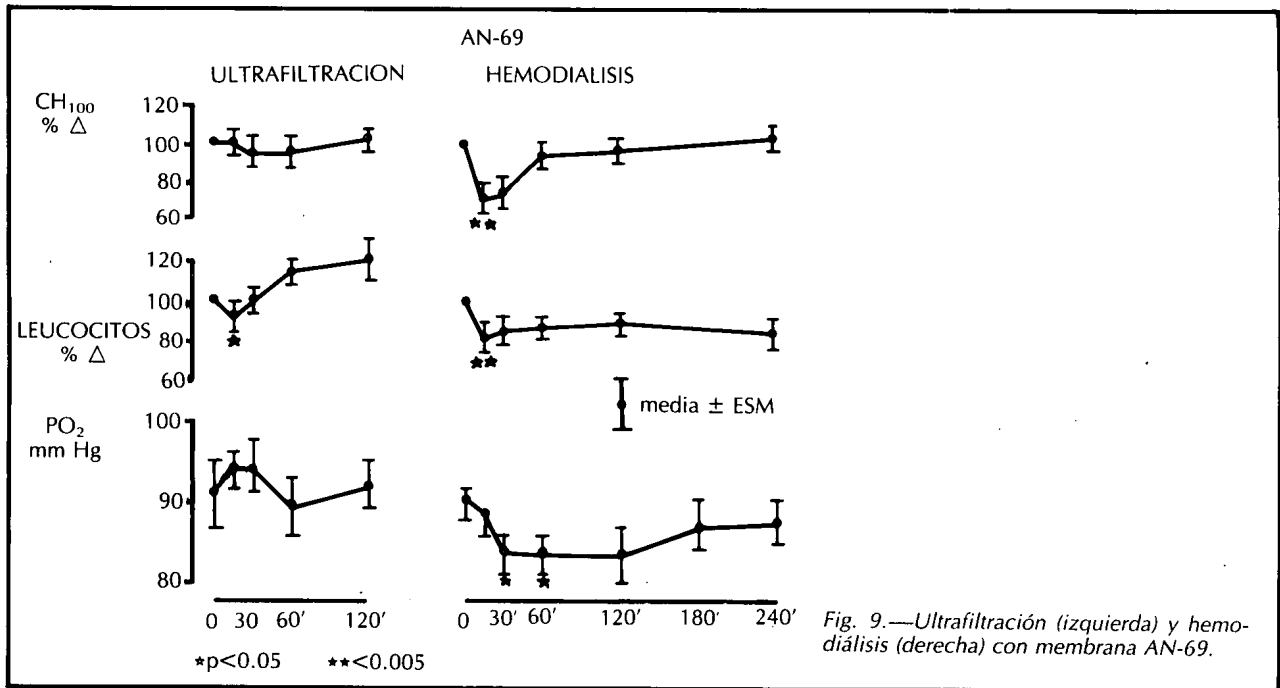


Fig. 9.—Ultrafiltración (izquierda) y hemodiálisis (derecha) con membrana AN-69.

variaciones significativas en los niveles séricos de complemento, pero se asocia con el mismo grado de leucopenia. Este hecho está en contradicción con los trabajos de Craddock⁴, que sugiere que la activación del complemento inducida por la membrana de diálisis es responsable de una leucostasis pulmonar y causa de la leucopenia. Esta hipótesis no puede mantenerse con nuestros resultados en ultrafiltración utilizando membrana de poliacrilonitrilo, en donde se produce una discreta leucopenia en ausencia de una significativa activación del complemento. Este dato hace improbable que, al menos con la membrana de poliacrilonitrilo, la leucopenia que aparece en hemodiálisis sea inducida a partir de una activación del sistema del complemento.

Por otra parte, en un estudio utilizando membrana de polisulfona, Henderson y cols. no pudieron demostrar leucopenia significativa a pesar de evidente activación del complemento⁶, y Aljama y cols., utilizando cuprophan, poliacrilonitrilo y policarbonato en hemodiálisis, sugieren que la leucopenia y la activación del complemento son fenómenos que aparecen simultáneamente, pero no necesariamente relacionados⁷.

No hemos encontrado una explicación clara al hecho de la ausencia de activación del complemento durante ultrafiltración aislada. Quizá pudiera ser debida a la incapacidad de la membrana de poliacrilonitrilo para activar el complemento en ausencia de líquido de diálisis. Es conocido el hecho de que durante el proceso de ultrafiltración *in vivo* la membrana queda recubierta de una capa de proteínas como consecuencia del transporte convectivo, y esta película proteica podría bloquear la capacidad de la membrana para activar el complemento. Se ha de-

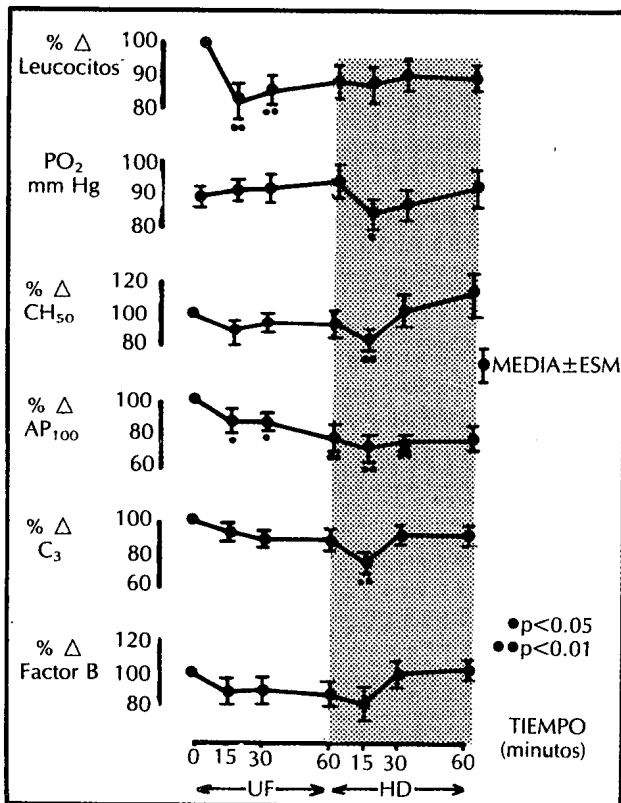


Fig. 10.—Ultrafiltración-diálisis secuencial: Con membrana de AN-69 y acetato en el líquido de diálisis.

mostrado que la reutilización del dializador mejora la biocompatibilidad de la membrana, produciendo menos leucopenia, así como menor intensidad de activación del sistema del complemento^{13, 19}, probablemente por un mecanismo similar, a menos que el dializador reutilizado sea lavado con suero salino isotónico¹³. Esta teoría es consistente con nuestros resultados en ultrafiltración-diálisis secuencial, que muestran una marcada activación del complemento únicamente después de la conexión del líquido de diálisis. La clarificación de este fenómeno de ausencia de activación del complemento durante ultrafiltración se complica en nuestro trabajo debido al fracaso de la prevención en la activación del complemento en hemofiltración, un proceso convectivo por el cual el agua y solutos son depurados mediante ultrafiltración. La activación del complemento durante hemofiltración utilizando una membrana de triacetato de celulosa, en contraste con la ultrafiltración, pudiera ser el resultado de distintas propiedades de la membrana utilizada. Por otra parte, durante la hemofiltración el flujo de sangre necesario para obtener una ultrafiltración masiva, por encima de 4 litros/hora, fue significativamente más elevado que durante la ultrafiltración aislada. Es conocido el hecho de que el aumento del flujo de sangre a través del dializador reduce la aposición de proteínas¹⁴, lo que también podría afectar a la capacidad de la membrana para activar el complemento.

En nuestro trabajo sólo hemos podido demostrar hipoxia significativa durante hemodiálisis, utilizando acetato como tampón en el líquido de diálisis. La aparición de hipoxia es independiente de la membrana utilizada y progresa a lo largo de las dos primeras horas de hemodiálisis, a pesar de que los leucocitos y los niveles de complemento hayan regresado a sus valores basales. Además, el hecho del aumento de la PO₂ durante ultrafiltración y la ausencia de hipoxia en hemodiálisis con bicarbonato sugieren que la leucopenia y la hipoxia son fenómenos simultáneos en la diálisis con acetato, pero claramente no relacionados¹⁵, y parecen negar un importante papel de la activación del complemento en la hipoxia inducida por la hemodiálisis.

Podemos deducir de estos datos que la sugerida secuencia: activación del complemento-leucopenia-hipoxia, puede no ser válida¹.

Otra posible causa de esta hipoxia es una hipoventilación alveolar secundaria a una pérdida de CO₂ a través del dializador^{16, 17}. Sin embargo, esta pérdida de CO₂ es poco importante en relación a la producción endógena de CO₂, lo que hace difícil que este mecanismo pueda ser responsable de una significativa depresión respiratoria²⁰. Otro mecanismo descrito y que parece probable, como causa de una hipoventilación responsable de la hipoxemia, es el consumo de CO₂ en el metabolismo del acetato, condicionando una depresión respiratoria y una disminución en la PO₂¹⁸.

Quedan por definir las implicaciones clínicas de estos tres fenómenos biológicos relacionados con la hemodiálisis, lo que hace necesario continuar con nuevos estudios a largo plazo para tratar de aclarar la posible morbilidad achacable a estas alteraciones en pacientes mantenidos crónicamente en hemodiálisis.

Bibliografía

1. Craddock PP, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg R y Jacob HS: Complement and leukocyte mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *New Engl J Med* 296:769-774, 1977.
2. Brugaker LH y Nolph KD: Mechanism of recovery from neutropenia induced by hemodialysis. *Blood* 38:623-631, 1971.
3. Toren M, Goffinet JA, Kaplow LS, Brigham KL y Jacob HS: Pulmonary bed sequestration of neutrophils during hemodialysis. *Blood* 36:337-340, 1970.
4. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL y Jacob HS: Hemodialysis leucopenia: pulmonary vasculature leucostasis resulting from complement activation by dialyser cellophane membranes. *J Clin Invest* 59:879-888, 1977.
5. Craddock PR, Hammerschmidt D, White JG, Dalmaso AP y Jacob HS: Complement (C₅a) induced granulocyte aggregation on *in vitro*. A possible mechanism of complement mediated leucostasis and leucopenia. *J Clin Invest* 60:260-264, 1977.
6. Henderson LW, Miller ME, Hamilton RW y Norman ME: Hemodialysis leucopenia and polymorph random mobility: A possible correlation. *J Lab Clin Med* 85:191-197, 1975.
7. Aljama P, Bird PAE, Ward MK, Feest TG, Walker W, Tandoga H, Sussman M y Kerr DNS: Haemodialysis induced leucopenia and activation of complement: effects of different membranes. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 15:144-153, 1978.
8. Bogue BA, Burruille Y, Ebert C, Gagneux SA y Strom J: Absence of cardiopulmonary dysfunction using AN-69 as compared with cellulosic membranes. *Proc Dial Transpl For* pp. 170-175, 1977.
9. Dumler F y Levin NW: Leukopenia and hypoxia. *Arch Intern Med* 139:1103-1106, 1979.
10. Aurigamma HM, Feldman NT, Goltlieb M, Ingram RH, Laxarus JM y Lowrie EG: Arterial oxygenation during haemodialysis. *New Engl J Med* 297:871-873, 1977.
11. Resano M, Junco E, Luño J, Olivas E y Valderrábano F: *Hypoxemia in hemodialysis, hemofiltration, ultrafiltration and CO₂ mass balance*. International Congress of Nephrology, p. 410, 1981.
12. Kaelow LS y Goffinet JA: Profound Neutropenia during the early phase of hemodialysis. *JAMA* 203:1135-1137, 1968.
13. Gral T, Schroth P, De Palma JR y Maxwell MH: Leucocyte dynamics during haemodialysis. *Prod of Europ Dial Transpl Ass* 6:312-318, 1969.
14. Henderson LW: Ultrafiltration, in Drukker W, Parsons FM y Maher JF, eds.: *Replacement of Renal Function by dialysis*. The Hague: Nijhoff, pp. 135-154, 1978.
15. Jacob AI, Gavellas G, Zarzo R, Pérez G y Bourgognis JJ: Leucopenia, hypoxia and complement function with different hemodialysis membranes. *Kidney Intern* 18:505-509, 1980.
16. Hirszel P, Maher JF, Temple GE y Mengel CE: Leukopenia, and hypoxia. *J Lab Clin Med* 85:978-986, 1975.
17. Sherlock J, Ladwith J y Letteri J: Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: Reflex response to removal of CO₂ across the dialyser. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:406-410, 1977.
18. Oh MS, Uribarri JV, Del Monte ML, Friedman EA y Carrol HJ: *Consumption of CO₂ in metabolism of acetate as an explanation for hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis*. Abs 12th Annual Meetins Am Soc Nephrol, p. 125, 1979.
19. Hakin RM y Lowrie EG: Effect of dialyzer reuse on leukopenia, hypoxemia and total hemolytic complement system. *Trans ASAIO XXVI*:159-163, 1980.