

Estudio de la hipertensión pulmonar aguda durante la hemodiálisis: un fenómeno dependiente de la biocompatibilidad

D. Castillo, R. Guerrero, M. Jaraba, A. Salvatierra, A. Escassi, A. Martín-Malo, J. Pujol y P. Aljama
Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

Durante la hemodiálisis con diferentes membranas se estudiaron los cambios en la hemodinámica pulmonar y sistémica, modificaciones de la pO_2 y repercusión histológica pulmonar (biopsia pulmonar) en tres grupos de perros en ausencia de hipoventilación (ventilación mecánica). La hemodiálisis con membranas de cuprofán produce leucopenia transitoria, aumento de la adhesividad leucocitaria, hipertensión pulmonar reactiva, caída de la pO_2 y un aumento significativo de los agregados leucocitarios en el pulmón. No hay relación entre la leucopenia y la hipertensión pulmonar ni entre leucopenia y caída de la pO_2 . Sin embargo, hay una relación muy significativa entre hipertensión pulmonar y caída de la pO_2 ($r = -0,91$, $p < 0,01$). Estos fenómenos no se modifican con altas dosis de metilprednisolona. Contrariamente, durante la hemodiálisis con membranas de poliacrilonitrilo no se observa ninguno de estos fenómenos. Durante la hemodiálisis con cuprofán, en este modelo experimental se produce una hipertensión pulmonar reactiva que no está mediada por fenómenos obstructivos (leucoagregación pulmonar), capaz de producir modificaciones en la relación ventilación/perfusión, condicionando la caída de la pO_2 . Con las membranas más biocompatibles estos fenómenos no se producen.

Palabras clave: **Biocompatibilidad. Hipertensión pulmonar. Hemodiálisis. Hipoxia. Leucoagregación pulmonar.**

ACUTE PULMONARY HYPERTENSION DURING HEMODIALYSIS: A BIOCOMPATIBILITY PHENOMENON

SUMMARY

We have studied in an experimental model the changes in pulmonary hemodynamics, PaO_2 , granulocyte count, granulocyte adherence and histopathological modifications (pulmonary biopsy) during hemodialysis avoiding hypoventilation (assisted ventilation) with different membranes. Hemodialysis (HD) with Cuprophan membranes, induced a profound neutropenia, with an increase in granulocyte adherence of 146 % of starting value. These findings were associated with a significant increase in pulmonary arterial pressure (PAP), a fall in PaO_2 and an increase in the number of leucocyte aggregater in the lung. There mas no relationship between neutropenia and fallin PaO_2 . However the relationship between pulmonary hypertension and fall in PaO_2 is highly significant ($r = \times 0.91$, $p < 0.01$). The administration of high dosis of methyl-prednisolone (50 mg/kg/bw) failed to

Correspondencia: Dr. Castillo Caba.
Servicio de Nefrología.
Hospital Regional Reina Sofía.
14004 Córdoba.

modify the induction of pulmonary hypertension. In contrast, polyacrylonitrile membrane induces no significant changes in granulocyte count nor increase in granulocyte adherence the PAP and pulmonary vascular resistences remain stable. We conclude that during the HD with Cuprophane membranes a significant increase in PAP occurs which is probably an important factor determining the dialysis induced hypoxemia.

Key words: **Biocompatibility. Hemodialysis. Hypoxemia. Pulmonary. Hypertension. Pulmonary biopsy.**

Introducción

La hipoxemia, leucostasis pulmonar y activación del complemento¹ son fenómenos que han sido relacionados con los cambios observados en la presión de la arteria pulmonar durante los primeros minutos de la hemodiálisis (HD). Estos fenómenos podrían estar en relación con la sintomatología clínica que en ocasiones aparece al comienzo de una sesión de hemodiálisis cuando se emplea como membrana de diálisis cuprofán no reutilizado. Siendo su expresión clínica: dolor precordial, disnea, dolor interescapular, hipotensión, etc.²⁻⁴.

Craddock y cols.¹ ya observaron que al infundir plasma incubado previamente con cuprofán a animales de laboratorio se producían alteraciones pulmonares (leucostasis pulmonar e hipoxemia), junto a la activación del complemento.

Actualmente se reconocen dos mecanismos como principales responsables de la hipoxemia de la hemodiálisis⁵⁻⁸: lesión pulmonar aguda reversible mediada por un fenómeno de leucostasis pulmonar e hipoventilación alveolar consecutiva a la pérdida de CO₂ por el dializador.

La secuencia propuesta para explicar el daño pulmonar agudo reversible es la siguiente: al entrar en contacto la sangre con la membrana de cuprofán se produce la activación del complemento con formación de productos activados C3a y C5a y agregación leucocitaria en el lecho vascular pulmonar^{1, 9}. Tanto el C3a como el C5a son biológicamente muy activos y poseen propiedades anafilácticas^{9, 12-14}. *In vitro*, el C3a produce contracción de la fibra lisa muscular¹⁴⁻¹⁷. El C5a es fundamentalmente el responsable de la agregación leucocitaria en el lecho vascular pulmonar y de la marcada leucopenia periférica observada en los primeros momentos de la HD¹⁸⁻²⁰. El otro mecanismo propuesto como causante de la hipoxia es la hipoventilación refleja. Esta se produce como consecuencia de la pérdida de CO₂ a través del dializador, con el consiguiente descenso de la presión parcial de CO₂ en sangre periférica, lo que conlleva a una disminución de la ventilación alveolar de tipo reflejo^{5-8, 21, 22}.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo experimental de HD en perros sanos anestesiados para un mejor entendimiento de estos fenómenos,

centrándonos en la importancia de la biocompatibilidad de la membrana; para ello diseñamos un modelo que impide la hipoventilación alveolar. Esto nos permite analizar por separado el primer mecanismo descrito, ya que al estar el animal bajo relajación muscular y ventilación controlada con un volumen respiratorio constante durante todo el estudio, podemos analizar las modificaciones de la PO₂ en ausencia de hipoventilación. Este modelo, además, proporciona la posibilidad de realizar biopsias pulmonares durante la HD para observar los cambios morfológicos que se producen durante el tratamiento. Por último, el modelo experimental permite investigar el efecto que diversos fármacos podrían inducir en esta serie de fenómenos, tratando de profundizar en el conocimiento de su fisiopatología.

Material y métodos

Tres grupos de seis perros (entre 14 y 29 kg. de peso) fueron sometidos bajo anestesia general y ventilación mecánica a una hemodiálisis convencional con baño de acetato durante sesenta minutos.

Preparación de los animales

Los animales recibieron una anestesia reglada, que incluyó analgesia, hipnosis y relajación muscular mediante la administración de pentotal sódico (15 mg/kg. de peso), seguido de bromuro de pancuronio (0,1 mg/kg. de peso), fentanilo (0,05 mg.) y protóxido al 50 %. Seguidamente se intubó orotraquealmente a los animales, siendo ventilados a partir de ese momento de forma mecánica con un respirador volumétrico (Pulmelec, Manufacturas Médicas, España) para evitar la hipoventilación refleja producida por la hemodiálisis. Las condiciones de ventilación fueron iguales en todos los animales: volumen tidal, 15 ml/kg. de peso; FiO₂, 50 %, con una frecuencia respiratoria constante (10-15 respiraciones de promedio), suficiente para mantener la pCO₂ entre 32-35 mmHg. A continuación los animales fueron dializados; para ello se utilizó un monitor Dasco, modelo Mark 1 (Hospal Dasco Spa., Medolla, Italia), con líneas pediátricas Cobe-II (Cobe Laboratories Inc., Lakewood, Colorado, USA). La composición

del líquido de diálisis fue: Na⁺, 138 mEq/l.; K⁺, 1,5 mEq/l., y acetato, 35 mEq/l.; el flujo del líquido de diálisis (Qd) fue de 500 ml/min. y el flujo sanguíneo (Qb), de 80-90 ml/min., En el minuto cero de la hemodiálisis se administró 1 mg/kg. de peso de heparina sódica en forma de «bolus».

Acceso vascular y monitorización

El acceso vascular para la hemodiálisis se hizo cateterizando percutáneamente las venas femorales, según la técnica de Shaldon, con catéteres S2 de Extracorporeal (Extracorporeal Medical Specialties, Inc. Royal and Ross, King of Prussia PA, USA). Para la monitorización hemodinámica y toma de muestras arteriales se colocó un catéter del mismo tipo en la arteria femoral mediante punción percutánea. La arteria pulmonar fue cateterizada a través del ventrículo derecho con una sonda de Swan-Ganz de triple luz y termistor (Edward Laboratories AHS del Caribe, Añasco, Puerto Rico, USA), mediante la disección de una vena del miembro superior. La sonda de Swan-Ganz y el catéter arterial fueron conectados a un transductor de presiones Hewlett-Packard, modelo 21080A, nivelado a nivel de la aurícula derecha, siendo éste, a su vez, conectado a un monitor Hewlett-Packard, modelo 7754B, con registrador en papel termográfico de cuatro canales de la misma marca y modelo, que permite el registro continuo de las constantes hemodinámicas.

Gases sanguíneos, leucocitos y adhesividad leucocitaria

La presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión parcial de CO₂ (CO₂) y pH se midieron mediante la utilización de un analizador sanguíneo de pH y gases (Radiometer BM-S2 Copenhagen, Dinamarca). Para ello se hizo una extracción directa de 3 ml. de sangre con jeringas de plástico heparinizadas y enfriadas a 4° C; las muestras, una vez extraídas, se transportaban en hielo para su análisis inmediato. Se obtuvo sangre arterial, sangre venosa y sangre venosa mezclada de arteria femoral, vena cava y arteria pulmonar (Swan-Ganz), respectivamente, para los estudios gasométricos. El recuento leucocitario total se hizo con un Coulter S Counter (Coulter Electronics, FL, USA); la fórmula leucocitaria fue hecha manualmente; para esto se tomaron 5 ml. de sangre de la línea arterial de HD anticoagulada con EDTA di K. (Soria Greiner, Madrid, España). La adhesividad leucocitaria se estudió mediante la técnica de MacGregor modificada¹¹.

Biopsia pulmonar

Fueron tomadas biopsias pulmonares a los cero, quince y sesenta minutos de la hemodiálisis mediante una minitoracotomía realizada inmediatamente antes de iniciar la hemodiálisis. Los fragmentos de

tejido pulmonar (1 × 1 cm.) fueron inmediatamente fijados en formol tamponado y posteriormente incluidos en parafina. Se realizaron cortes de cinco micras que fueron teñidos con hematoxilina-eosina. Las preparaciones fueron estudiadas por un patólogo, ignorando el tipo de membrana y el tiempo de toma de la biopsia. Se valoró el número de agregados leucocitarios presentes en las luces vasculares por campo de 45 aumentos, estimándose la severidad (tamaño) de estos agregados de 0 a +++, así como la presencia de edema intersticial.

Protocolo de estudio

El grupo A fue dializado con una membrana de cuprofán de 1 m² de superficie (Idecap 10-N Idemsa, Segovia, España). El grupo B también fue dializado con una membrana de cuprofán de 1 m² de superficie (Idecap 10-N, Idemsa), recibiendo los animales de este grupo 50 mg. de metil-prednisolona por kilogramo de peso en forma de «bolus», a través de la línea venosa en el momento cero de la hemodiálisis, en un intento de inhibir la función granulocitaria normal. El grupo C fue dializado con una membrana de poliacrilonitrilo (Biospal AN/69 S, 1800 Hospital Industrie, Meyzieu, Francia).

Se estudiaron los siguientes parámetros a los cero, quince y sesenta minutos de la HD: presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), presión venosa central (PVC), presión de la arteria pulmonar (PAP), presión de enclavamiento del capilar pulmonar (PCP), pO₂, pCO₂, fórmula leucocitaria y adhesividad leucocitaria.

Para hacer una valoración más exacta de los cambios en las resistencias pulmonares se aplicaron los siguientes índices: gradiente diastólico precapilar (GDP) y resistencia al flujo pulmonar (RFP).

$$\text{GDP} = \text{Presión diastólica de la arteria pulmonar} - \text{Presión capilar pulmonar}$$

$$\text{RFP} = \frac{\text{Presión media arteria pulmonar}}{\text{Presión arterial media sistémica} \times 100}$$

Estadística

El análisis estadístico se hizo mediante la aplicación de la t de Student para datos apareados y análisis de la varianza; el nivel de significación estadística se estableció en p < 0,05.

Resultados

Los tres grupos estudiados mostraron buena estabilidad hemodinámica sistémica: ni la presión arterial ni la frecuencia cardíaca se modificaron durante el estudio (fig. 1). De la misma forma se comportó la presión venosa central, permaneciendo estable durante todo el período de observación (fig. 1).

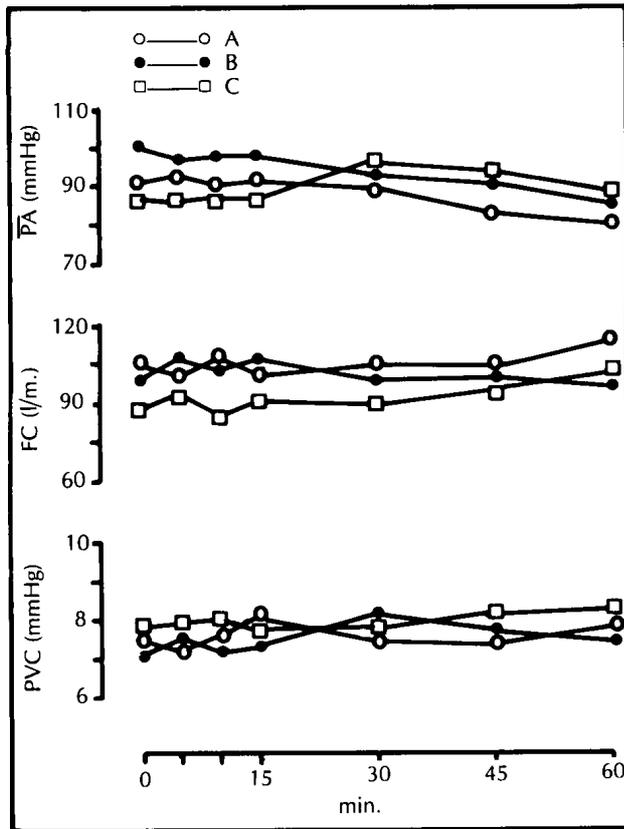


Fig. 1.—Estabilidad hemodinámica durante el estudio. (PA) Presión arterial media. (FC) Frecuencia cardíaca. (PVC) Presión venosa central. (A) Grupo de animales dializados con cuprofán. (B) Grupo dializado con cuprofán + metilprednisolona. (C) Grupo dializado con AN-69s.

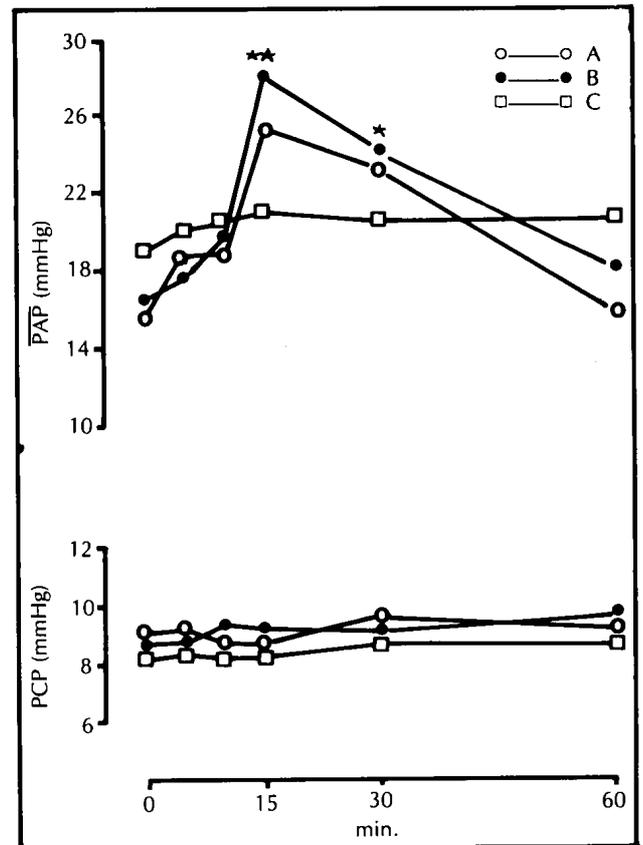


Fig. 2.—Incremento de la presión media de la arteria pulmonar (PAP) a los quince minutos en los grupos A y B. La presión del capilar pulmonar (PCP) no se modificó durante el estudio. (A) Grupo de animales dializados con cuprofán. (B) Grupo dializado con cuprofán + metilprednisolona. (C) Grupo dializado con AN-69s.

Por el contrario, la hemodinámica pulmonar se modificó significativamente en los grupos dializados con cuprofán. En efecto, a los quince minutos del comienzo de la HD se observó un incremento muy importante de la presión media de la arteria pulmonar, tanto en el grupo A como en el grupo B, es decir, en los grupos dializados con membranas de cuprofán (hubieran recibido o no metilprednisolona al inicio de la HD), mientras que los animales del grupo C (animales dializados con poliacrilonitrilo) no mostraron cambios en la presión de la arteria pulmonar en ningún momento del estudio. A la vista de estos resultados puede afirmarse que en los momentos iniciales de la HD se produce una hipertensión pulmonar aguda que no guarda relación con cambios en el volumen intravascular, puesto que la presión del capilar pulmonar (PCP) permanece estable durante todo el estudio (fig. 2).

Para definir de manera más precisa la hipertensión pulmonar aplicamos los índices de hemodinámica pulmonar GDP y RFP. Ambos aumentaron significativamente, siguiendo una trayectoria similar a la PAP en los dos grupos dializados con cuprofán, mientras

que permanecieron estables en el grupo dializado con poliacrilonitrilo (fig. 3).

La pO_2 disminuyó significativamente a los quince minutos en los dos grupos dializados con cuprofán, a pesar de estar ventilados mecánicamente, manteniendo un volumen respiratorio constante. Contrariamente, los animales del grupo C no presentaron cambios en la pO_2 con el mismo esquema de ventilación mecánica (animales dializados con poliacrilonitrilo) (fig. 4).

Como era de esperar, se produjo un descenso significativo en el número de neutrófilos y un aumento en la adhesividad granulocitaria a los quince minutos de la HD, al utilizar membranas de cuprofán, no produciéndose modificaciones en el número ni en la adhesividad de los granulocitos al utilizar poliacrilonitrilo (fig. 4).

El análisis de las biopsias pulmonares realizadas a los cero, quince y sesenta minutos de la HD mostró un cambio drástico en la apariencia histológica en los grupos A y B, es decir, en los grupos en los que se utilizó cuprofán. Al comparar la biopsia basal con la realizada a los quince minutos se observan en esta

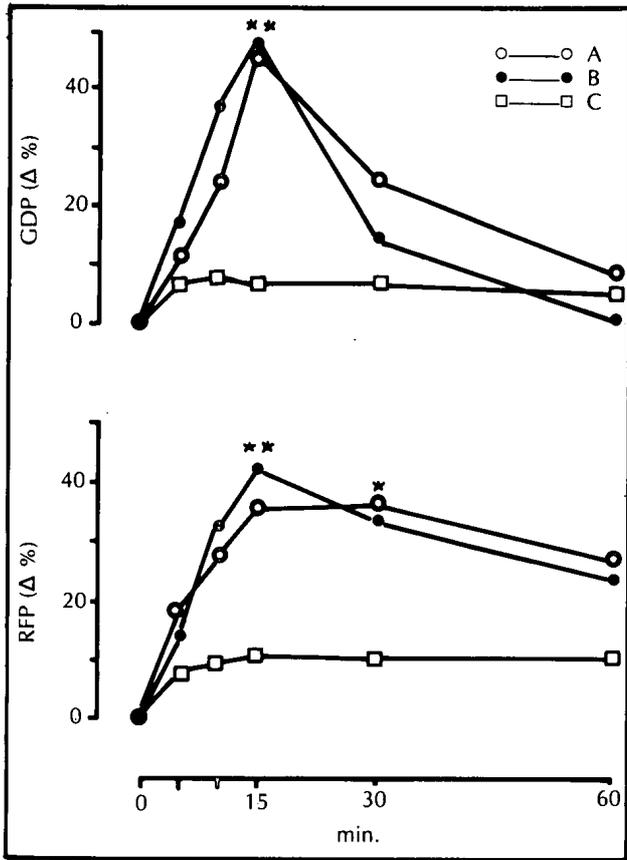


Fig. 3.—Incremento a los quince minutos del gradiente diastólico pulmonar (GDP) y de las resistencias al flujo pulmonar (RFP). (A) Grupo de animales dializados con cuprofán. (B) Grupo dializado con cuprofán + metilprednisolona. (C) Grupo dializado con AN-69s.

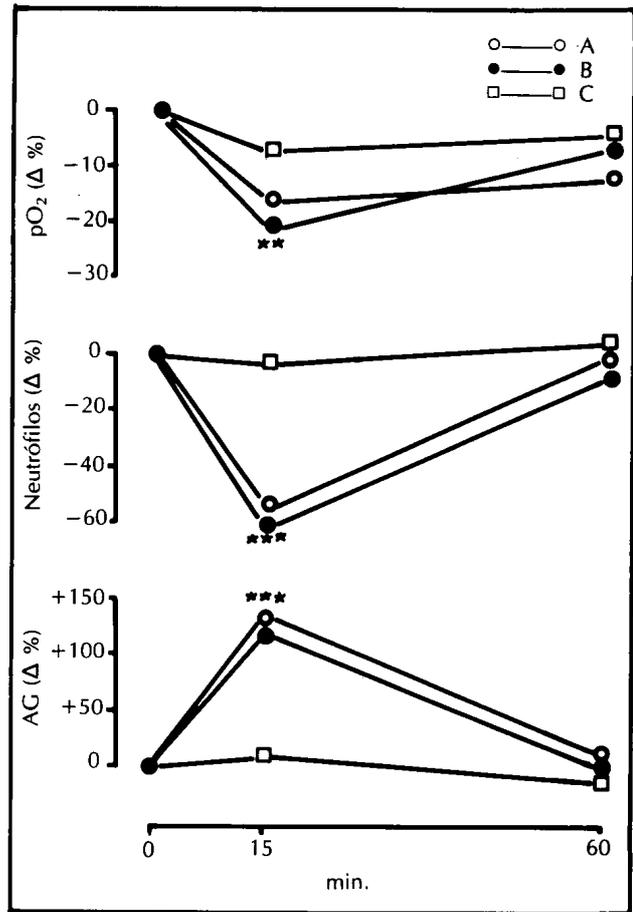


Fig. 4.—Caída de la pO₂ y del número de granulocitos a los quince minutos en los grupos A y B. Aumento de la adhesividad leucocitaria (AG) en el mismo momento. (A) Grupo de animales dializados con cuprofán. (B) Grupo dializado con cuprofán + metilprednisolona. (C) Grupo dializado con AN-69s.

última múltiples agregados leucocitarios en las luces vasculares, distinguiéndose incluso formas jóvenes entre ellos, llegando a estar algunos fuertemente adheridos al endotelio vascular, existiendo, asimismo, cierto grado de edema intersticial. Cuando se procedió a cuantificar la frecuencia y la severidad de los agregados se vio que el aumento de la frecuencia a los quince minutos era significativo en los grupos de cuprofán respecto al grupo de poliacrilonitrilo, mientras que la severidad de estos agregados leucocitarios a los quince minutos fue semejante con los dos tipos de membrana utilizados (fig. 5).

No se encontró correlación entre la caída de la pO₂ y el descenso de los neutrófilos en ninguno de los grupos dializados con cuprofán (fig. 6). Tampoco se encontró correlación entre la caída del número de neutrófilos y el aumento del gradiente diastólico pulmonar (fig. 7). Sin embargo, sí se vio una relación significativa entre el incremento de la presión media de la arteria pulmonar y la caída de la pO₂ a los quince minutos al utilizar cuprofán ($r = -0,70$, $p < 0,001$) (fig. 8). Esta correlación se hizo todavía más evidente ($r = -0,91$, $p < 0,001$) cuando se hi-

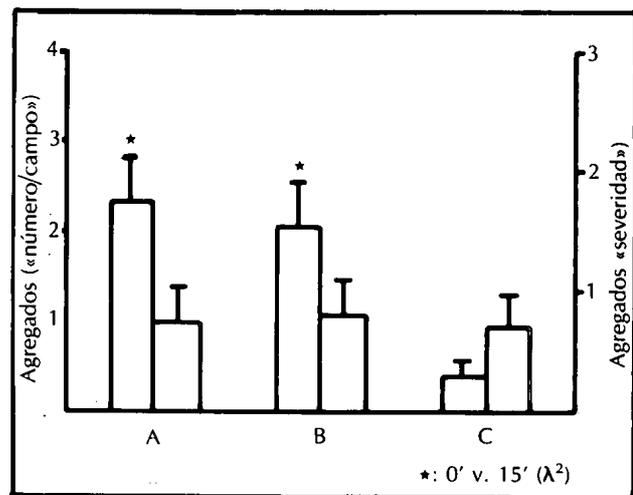


Fig. 5.—Incremento del número de agregados leucocitarios en el pulmón a los quince minutos versus minuto 0 en los tres grupos, representados con trazo grueso. Severidad de los agregados en trazo fino. (A) Grupo de animales dializados con cuprofán. (B) Grupo dializado con cuprofán + metilprednisolona. (C) Grupo dializado con AN-69s.

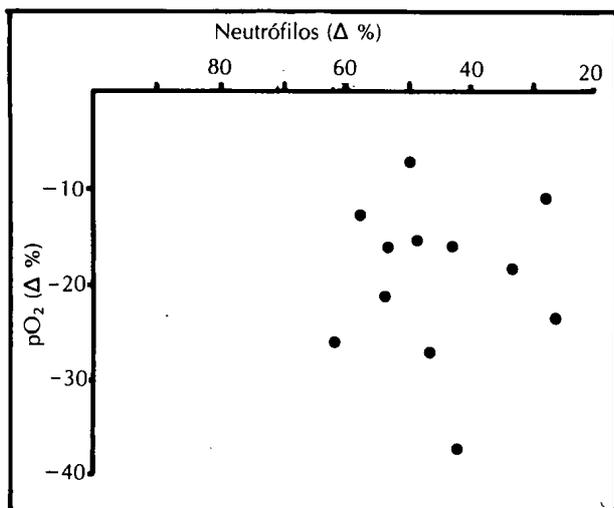


Fig. 6.—Relación entre la caída de la pO_2 y la caída del número de granulocitos a los quince minutos.

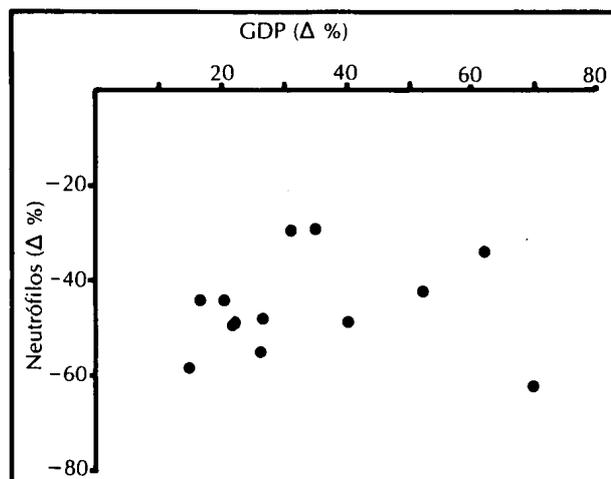


Fig. 7.—Relación entre la caída de los granulocitos a los quince minutos y el gradiente diastólico pulmonar (GDP).

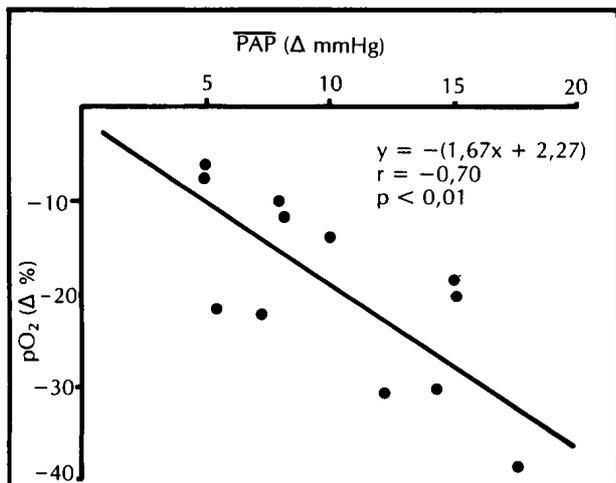


Fig. 8.—Relación entre el incremento de la presión media de la arteria pulmonar (PAP) y la caída de la pO_2 a los quince minutos.

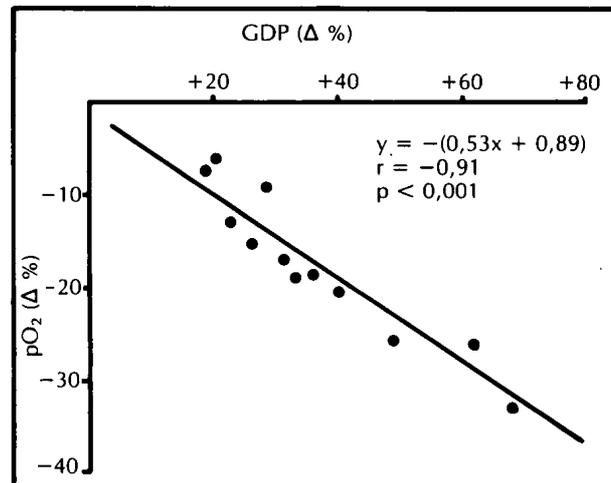


Fig. 9.—Relación entre el incremento del gradiente diastólico pulmonar (GDP) y la caída de la pO_2 a los quince minutos.

zo la correlación con un parámetro más preciso en el cálculo de las resistencias pulmonares, como es el gradiente diastólico pulmonar (fig. 9).

Discusión

El contacto de la sangre con una membrana de cuprofán puede tener consecuencias clínicas más o menos graves. Estas pueden ir desde vagas molestias precordiales hasta la parada cardiorrespiratoria, pasando por diversas manifestaciones, como angor, disnea, hipotensión, etc. Esta sintomatología puede ser debida en su mayor parte a la magnificación de las alteraciones observadas en la hemodinámica pulmonar durante los primeros momentos de la hemodiálisis convencional con membranas de cuprofán. En

efecto, ya originalmente Craddock y cols.¹ postularon que la agregación leucocitaria pulmonar, coincidente con la neutropenia producida por las membranas de cuprofán, induciría obstrucciones mecánicas en la microcirculación pulmonar, produciendo hipertensión pulmonar e hipoxemia. Esta hipótesis estaba apoyada por observaciones experimentales realizadas en carneros, a los que previamente se les había inducido una leucopenia farmacológica en estas condiciones, y bajo el mismo estímulo, no aparecía hipoxemia. En contra, Walker y cols.¹⁰ encontraron que la hipertensión y la hipoxemia persistían cuando sus animales de experimentación (ovejas) eran inyectados con sangre incubada con cuprofán, a pesar de que a estos animales previamente se les inducía una leucopenia farmacológica, sugiriendo que los leucocitos no eran necesarios en la producción de este ti-

po de cambios de la hemodinámica pulmonar^{10, 15, 16}.

La leucopenia se observa de forma general en los pacientes que se dializan con membranas de cuprofán^{9, 11, 23}; de igual forma, durante el contacto de la sangre con el cuprofán se produce la generación de C3a y C5a^{9, 12, 18-20}. Cheung y cols.¹⁷ demostraron que la inyección de plasma previamente incubado con cuprofán produce leucopenia, hipertensión pulmonar e hipoxia^{1, 10, 17}. Estas potentes anafilotoxinas, sobre todo el C3a, son capaces de producir contracción de la fibra lisa *in vitro*. Por otro lado, el C5a tiene propiedades quimiotácticas, estando, además, en íntima relación con el aumento de la adhesividad leucocitaria^{13, 14, 18} y, por tanto, con la leucopenia de la diálisis. Parece razonable postular que estas anafilotoxinas puedan ser responsables de la vasoconstricción pulmonar y el consiguiente incremento de la presión de la arteria pulmonar e hipoxia. Es posible que la generación de otros factores sanguíneos, como el tromboxano A2²⁴⁻²⁶, desempeñe un papel relevante en la fisiopatología de este fenómeno. En este sentido, Walker y cols.¹⁰ encontraron que al tratar previamente a los animales de experimentación (cuando eran expuestos a membranas de cuprofán) con un inhibidor de la ciclooxigenasa (indometacina) se abolían tanto la hipertensión pulmonar como la hipoxemia, sin modificarse la neutropenia. En el mismo sentido, Cheung y cols.²⁵ postulan que los productos derivados de la activación del complemento resultantes del contacto de la sangre con el cuprofán estimularían la secreción de tromboxano desde el pulmón y otros tejidos, originando la hipertensión pulmonar.

Los resultados de nuestro estudio demuestran claramente que la interacción de la sangre con una membrana poco biocompatible, como es el cuprofán, produce cambios en la hemodinámica pulmonar, de tal forma que a los quince minutos del comienzo de la hemodiálisis se observa una hipertensión pulmonar activa junto a una caída de la pO₂. De acuerdo con investigaciones previas, encontramos que la membrana de cuprofán es capaz de producir cambios en la microcirculación pulmonar y caída de la pO₂, mientras que con la membrana de poliacrilonitrilo, mucho más biocompatible, esto no sucede en las mismas condiciones experimentales^{1, 10-15, 23}.

Aunque el acetato del líquido de diálisis juega un papel relevante en la patogenia de la hipoxia a través de un mecanismo de hipoventilación alveolar^{4-8, 21, 22}, también la interacción de la sangre con una membrana de cuprofán contribuye a este fenómeno. Es conocido que las membranas que activan menos el complemento, es decir, aquellas membranas con mayor grado de biocompatibilidad, contribuyen a una mejor oxigenación^{4, 7, 8, 10}. En este modelo se mantiene una ventilación mecánica constante, impidiendo que los animales hipoventilen; sin

embargo, se produce una caída de la pO₂ al utilizar cuprofán.

El aumento de las resistencias vasculares pulmonares y, por tanto, de la presión de la arteria pulmonar es drástico en este modelo experimental. Estos cambios se han observado también en pacientes en hemodiálisis, llegando a presentar ocasionalmente un cuadro de fallo ventricular derecho²⁻⁵. Es posible que el incremento de las resistencias pulmonares llegue a producir, en algunos casos, una caída en las presiones y volúmenes de llenado del ventrículo izquierdo, con la consiguiente repercusión hemodinámica incluso a nivel de la circulación sistémica. Potencialmente la disnea y los dolores anginosos del comienzo de la hemodiálisis puedan estar en relación con la hipertensión pulmonar y la hipoxemia, sobre todo en aquellos pacientes con un miocardio previamente afectado.

En las biopsias pulmonares realizadas se observó un mayor incremento en la frecuencia de agregados leucocitarios al utilizar membranas de cuprofán; sin embargo, la severidad de estos agregados fue similar al utilizar cuprofán o poliacrilonitrilo. Lo que nos indica que el efecto mecánico de obstrucción vascular (microémbolos) por agregación leucocitaria es poco relevante en la patogenia de la hipertensión pulmonar. En favor de ello está el hecho de que no se encontró relación entre la caída de los neutrófilos a los quince minutos con el aumento de las resistencias pulmonares ni con la caída de la pO₂ al utilizar cuprofán. Sin embargo, sí se encontró una relación significativa entre el incremento de las resistencias pulmonares y la caída de la pO₂. Ambos hechos están de acuerdo con los trabajos de Cheung y cols.¹⁷, quienes demuestran en el cerdo, mediante la inyección de plasma autólogo incubado con cuprofán, que la hipertensión pulmonar antecede a la leucopenia, lo que estaría a favor de la hipótesis de que la hipertensión pulmonar es un fenómeno vasoactivo sin relación con obstrucciones mecánicas vasculares secundarias a la agregación leucocitaria.

Ninguno de los fenómenos descritos, incluyendo la hiperadhesividad leucocitaria y leucopenia, pudo ser prevenido o modificado mediante la administración de dosis elevadas de metilprednisona, siendo éstos modulados exclusivamente por el tipo de membrana que se está utilizando. Ello documenta la intensidad y relevancia de estos fenómenos, resaltando su alto significado biológico. Ciertamente cabe especular que la hipotética liberación de sustancias mediadoras tipo anafilotoxinas, tromboxano A2, etc., tampoco se modifica, al menos en las condiciones experimentales de este estudio.

En resumen, a la vista de nuestros datos se puede concluir que en los primeros momentos de la hemodiálisis con membranas de cuprofán se produce un incremento de las resistencias pulmonares. En otras palabras, se produce una hipertensión pulmonar activa que no está condicionada en modo alguno por

efecto obstructivo producido por leucoagregación. Estos fenómenos vasoactivos podrían condicionar modificaciones de la ventilación perfusión, con la consiguiente caída de la pO_2 . Asimismo, estos cambios están mediados por el grado de biocompatibilidad de la membrana del dializador, contribuyendo relevantemente en la disfunción pulmonar de la hemodiálisis convencional.

Bibliografía

- Craddock P, Fehr J, Brigha M, Kronenberg R y Jacob H: Complement and leucocyte - mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 296:769-774, 1977.
- Key J, Nahmias M y Acchiardo S: Hypersensitivity reaction on first-time exposure to cuprophane hollow fiber dialyzer. *Am J Kidney Dis* 2:664-666, 1983.
- Popli S, Ing TS, Daugirdas JT, Kheirbek AO, Viol GW, Vilbar RM y Gandhi VC: Severe reactions to cuprophane capillary dialyzers. *Art Organs* 6:312-315, 1982.
- Ogden DA: New-dialyzer syndrome (letter). *N Engl J Med* 302:1262-1263, 1980.
- Graf H, Stummuol HK, Habes P y Kavarich J: Patophysiology of dialysis related hypoxemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17:155-161, 1980.
- Sherlock J, Yoon Y, Ledwith J y Letteri J: Respiratory gas exchange during hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 2:171-174, 1974.
- Aurigemma N, Feldman N, Gottlieb M, Ingram R, Lazarus J y Lowrie E: Arterial oxygenation during hemodialysis. *N Engl J Med* 297:871-873, 1977.
- Habte B, Carter R, Shamebo M, Weichit J y Boulton Jones JM: Dialysis induced hypoxemia. *Clin Nephrol* 18:120-125, 1982.
- Craddock P, Fehr J, Dalmaso A, Brighan K y Jacob H: Hemodialysis leukopenia: Pulmonary leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 59:879-888, 1977.
- Walker JF, Lindsay RM, Sibbald WJ y Linton AL: Acute pulmonary hypertension, leucopenia and hypoxia in early haemodialysis. *Proc EDTA-ERA* 21:135-142, 1984.
- Aljama P, Garín JM, Torres A, Martín-Malo A, Moreno E y Pérez-Calderón R: Haemodialysis leucopenia as an index of membrane biocompatibility. *Contr Nephrol* vol. 37, pp. 129-133, 1984.
- Chenoweth DE, Cheung AK, Ward DM y Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Comparison of new and re-used dialyzers. *Kidney Int* 24:770-774, 1983.
- Vallota EH y Muller-Eberhard HJ: Formation of C3a and C5a anaphylatoxins in whole human serum after inhibition of the anaphylatoxin inactivator. *J Exp Med* 136:1109-1123, 1973.
- Fernández HN, Henson PM, Otani A y Hugli TE: Chemotactic response to human C3a and C5a anaphylatoxins. Evaluation of C3a and C5a leukotaxis *in vitro* and under simulated *in vivo* condition. *J Immunol* 120:109-115, 1978.
- Walker F, Lindsay R, Sibbald W y Linton A: Changes in pulmonary vascular tone during early hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 30:168-172, 1984.
- Walker F, Lindsay RM, Peters SD, Sibbald WJ y Linton AL: A sheep model to examine the cardiopulmonary manifestations of blood-dialyzer interactions. *ASAIO J* 6:123-130, 1983.
- Cheung AK, Le Winter M, Chenoweth DE, Lew WYW y Henderson LW: Cardiopulmonary effects of Cuprophane - activated plasma in the swine. *Kidney Int* 29:799-806, 1986.
- Craddock PR, Hammerschmidt D, White JC, Dalmaso AP y Jacob HS: Complement (C5a) induced granulocyte aggregation *in vitro*. *J Clin Invest* 60:260-264, 1977.
- Cochrane CG y Muller-Eberhard HJ: The derivation of two distinct anaphylatoxin activities from the third and fifth components of human complement. *J Exp Med* 127:371-386, 1968.
- Johnson AR, Hugli TE y Muller-Eberhard HJ: Release of histamine from rat mast cells by the complement peptides C3a and C5a. *Immunology* 28:1067-1080, 1975.
- Dolan MJ, Whipp BJ, Davidson WD, Weitzman RE y Wasserman K: Hypopnea associated with acetate hemodialysis: Carbon dioxide flow-dependent ventilation. *N Engl J Med* 305:72-75, 1981.
- Sherlock J, Ledwith J y Letteri J: Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: Reflex response to removal of CO_2 across the dialyzer. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:406-410, 1977.
- Chenoweth DE, Cheung AK y Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 24:764-769, 1983.
- Cheung AK y Baranowski RL: The role of Thromboxane in pulmonary hypertension (PHTN) induced by cuprophane-activated plasma (CAP). *Am Soc of Nephrol* p. 60A, 1984.
- Cheung AK, Baranowski RL y Waymam AL: The role of Thromboxane in cuprophane-induced pulmonary hypertension. *Kidney Int* 31:1072-1079, 1987.
- Hartung H, Bitter-Suermann D y Hadding U: Induction of thromboxane release from macrophages by anaphylatoxic peptide C3a of complement and synthetic hexapeptide C3a 72-77. *J Immunol* 130:1345-1349, 1983.