

Eosinofilia de diálisis. Asociación con anticuerpos IgE antióxido de etileno

J. Aranzábal *, R. Saracho *, J. Gaínza *, J. M. Martínez *, M. Urra **, J. Otxaran *, J. Amenabar * e I. Lampreabe *

* Servicio de Nefrología. Hospital Cruces.

** Servicio de Bioquímica. Hospital Cruces. Baracaldo, Vizcaya

RESUMEN

De un total de 30 enfermos en hemodiálisis periódica, utilizando dializadores y líneas esterilizados con óxido de etileno, se vio que siete (23 %) padecían de eosinofilia de diálisis persistente, 10 (34,4 %) intermitente y en los 13 restantes (43 %) en ningún momento se detectó eosinofilia (grupo control).

Los tres grupos eran comparables en cuanto a edad (\bar{x} = 47 años), sexo (66 % V.), tiempo en diálisis (\bar{x} = 67 meses), tipos de dializadores y membranas de diálisis utilizadas.

Se determinaron en todos niveles plasmáticos de IgE total e IgE antióxido de etileno. Utilizando el análisis de la varianza se comprobó que el grupo con eosinofilia persistente tenía un título de IgE total e IgE antióxido de etileno mayor que el grupo con eosinofilia intermitente, y éste, a su vez, mayor que el grupo control ($p < 0,001$). La diferencia fundamental se establece entre el grupo con eosinofilia persistente y los otros dos grupos restantes ($p < 0,01$), no existiendo diferencias significativas entre estos dos últimos.

Encontramos un coeficiente de correlación de 0,71 entre el número de eosinófilos y el nivel de IgE antióxido de etileno ($p < 0,001$). Estos datos hablan en favor de una asociación entre anticuerpos IgE específicos antióxido de etileno y eosinofilia de diálisis.

Palabras clave: **Eosinofilia. Hemodiálisis. IgE. Oxido de etileno.**

DIALYSIS EOSINOPHILIA (DE): ASSOCIATION WITH IgE SPECIFIC ANTI-ETHYLENE OXIDE (IgE anti ETO)

SUMMARY

Thirty chronic hemodialysis patients, 66 % males, average age of 47 years and mean of time from start of hemodialysis 67 months, were divided into three groups of hemodialysis with regard to eosinophile count in peripheral blood. Seven patients were included in the persistent DE group (PED), 10 in the intermitent DE group (IDE) and the remainder, 13 patients, were the control group (CG) because these patients had not DE throughout the study period. In all subjects total IgE (PRIST) and specific IgE anti-ETO (RAST) were measured besides routine biochemical and hematological parameters. There were no statical differences in age, sex, time in dialysis (tables I-II), dialyzer and membranes. Using analysis of variance it was proved that the EDP group had a total IgE (fig. 4) and IgE anti-ETO (fig. 5) titres greater than IDE group and those of IDE greater than CG ($p < 0.001$). In a posteriory comparison, it was concluded that the fundamental difference was between PED and the other two groups together

Correspondencia: J. Aranzábal.
Avda. Amaia, 8, 3.º
Lejona.

($p < 0.01$), with no differences between IDE and GC (table III). We found a correlation coefficient of $r = 0.71$ between eosinophile number and IgE anti-ETO titles ($p < 0.001$) (fig. 7). This supports an association between specific IgE anti-ETO antibodies and ED.

Key words: **Eosinophilia. Hemodialysis. IgE. Ethylene-oxide.**

Tabla I. Edad y tiempo en hemodiálisis en los tres grupos. Análisis de la varianza

	E. persistente	E. intermitente	G. control	
Edad (años)	40	52,2	47,6	NS (F = 1,69)
Tiempo en HD (meses)	51,3	69,3	74,8	NS (F = 0,82)

E: eosinofilia. G: grupo. HD: hemodiálisis. NS: no significativo.

Tabla III. Niveles plasmáticos de IgE total e IgE anti-ETO en los tres grupos t de Student por pares

	E. persistente	E. intermitente	G. control	
IgE total (U/mP) .	365,29	40,60	10,54	NS
IgE anti-ETO ...	18,10	1,82	1,16	NS

E: eosinofilia. G: grupo. IgE: inmunoglobulina E. ETO: óxido de etileno. NS: no significativo.

Introducción

La aparición de eosinofilia en los pacientes en hemodiálisis (ED) periódica es un hecho clínico relativamente frecuente ¹. Aunque hasta el momento actual no se ha llegado a conclusiones definitivas, han sido consideradas varias teorías etiopatogénicas. Entre ellas destacan las que atribuyen la aparición de eosinofilia al estado metabólico de la uremia ^{2, 3}, o a un mecanismo de hipersensibilidad ^{4, 6}. Algunos de los últimos estudios realizados apuntan hacia un fenómeno de hipersensibilidad como causante de la ED. Se basan en una serie de alteraciones concomitantes, como producción anormal de inmunoglobulina E (IgE) ⁷ o cambios en las subpoblaciones linfocitarias ⁸.

Tabla II. Sexo en los tres grupos (X²)

	E. persistente	E. intermitente	G. control	
Mujeres	3	2	5	NS (X ² = 1,24)
Varones	4	8	8	

E: eosinofilia. G: grupo. NS: no significativo.

Entre las sustancias extrañas utilizadas durante la hemodiálisis que podrían desencadenar el proceso de hipersensibilidad se han mencionado los plásticos de las líneas arterial y venosa ⁹, la heparina ^{10, 12}, el acetato ¹³, las membranas ^{14, 15} y los materiales utilizados en la esterilización de dializadores y líneas, como el formaldehído ¹ o el óxido de etileno (ETO) ^{16, 17}.

La trascendencia clínica de la ED no está bien determinada por ahora; sin embargo, se han descrito severas reacciones de hipersensibilidad, como broncospasmo ^{13, 18}, urticaria ^{5, 14} o vasculitis ¹⁹, entre los pacientes que presentan ED y el síndrome de primer uso ²⁷⁻²⁹.

La finalidad de este trabajo es estudiar la posible relación entre la ED y el ETO utilizado como sustancia esterilizante de dializadores y sistemas de diálisis.

Material y métodos

Se estudian 30 pacientes (18 varones y 12 mujeres) en hemodiálisis periódica con un seguimiento superior a un año. Su edad estaba comprendida entre veintidós y setenta años, con una media de $47,3 \pm 14,5$ años. El tiempo en hemodiálisis oscilaba entre veintiuno y ciento cuarenta y nueve meses, con una media de $67,4 \pm 33,2$ meses. Todos eran sometidos a tres sesiones semanales de cuatro horas de duración, siendo la técnica de diálisis empleada la convencional, utilizando siempre acetato en el dializado. Se emplearon dializadores capilares con membrana de cuprofán y líneas arterial y venosa de polivinilcloruro (PVC) (en ningún momento reutilizados).

La esterilización, tanto de las líneas como de los capilares, se había realizado con ETO.

La heparinización fue estándar y la medicación administrada consistía en suplementos vitamínicos, hierro oral, resinas de intercambio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico e hipotensores.

Todos los pacientes habían recibido entre seis y 15 unidades de sangre total. Los recuentos en sangre periférica se hicieron en contador Coulter, considerando como eosinofilia significativa cifras superiores a $450/\text{mm}^3$. Se realizaron entre siete y 13 extracciones (media por paciente de nueve) en todo el período de estudio, siempre con intervalos superiores a quince días. Se consideró eosinofilia persistente cuando aparecía en todas las determinaciones realizadas e intermitente en más del 30 %.

Se realizaron determinaciones cuantitativas de IgE total plasmática en todos los pacientes mediante técnica de radioinmunoensayo directo con discos de papel como fase sólida (PRIST: Paper Radio Immunosorbent Test) (Pharmacia). Se determinó, al mismo tiempo IgE específica anti-ETO mediante test de radioalergosorbencia (RAST) utilizando discos de papel con el alérgeno (ETO) conjugado a albúmina humana (Pharmacia).

El método estadístico se llevó a cabo utilizando análisis de la varianza, X^2 , t de Student por pares y cálculo de coeficientes de correlación. Se expresan los resultados como media \pm desviación estándar.

Resultados

De entre el total de 30 pacientes se obtuvieron tres grupos. El primero de ellos estaba formado por siete enfermos que presentaban ED persistente (EDP), el segundo por 10 pacientes con ED intermitente (EDI) y el tercero por aquellos que no presentaron en ningún momento ED o grupo control (GC).

En las figuras 1, 2 y 3 se recogen las determinaciones en cuanto a número de eosinófilos/ mm^3 realizadas a los pacientes a lo largo del tiempo, refiriéndose, respectivamente, a los grupos con EDP, EDI y GC.

No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a edad y tiempo en hemodiálisis, tal y como queda reflejado en la tabla I (análisis de la varianza). Tampoco hay diferencias significativas en cuanto al sexo (X^2) (tabla II).

Utilizando el análisis de la varianza se comprobaron diferencias significativas en los títulos de IgE plasmática total e IgE anti-ETO entre los tres grupos (EDP, EDI y GC) ($p < 0,001$) (figs. 4 y 5).

Se objetivaron títulos de IgE total e IgE anti-ETO significativamente mayores en el grupo con EDP respecto a los otros dos ($p < 0,01$, t de Student por pares) (tabla III).

En el total de los 30 pacientes encontramos un coeficiente de correlación de 0,63 entre el número de eosinófilos/ mm^3 y el nivel de IgE plasmática total ($p < 0,001$) (fig. 6). Encontramos también un coefi-

ciente de correlación de 0,71 ($p < 0,000001$) entre el número de eosinófilos/ mm^3 y el título de IgE anti-ETO (fig. 7). Entre el nivel de IgE plasmática total y el de IgE anti-ETO, el coeficiente de correlación fue de 0,93 ($p < 0,00000001$) (fig. 8).

Discusión

La elevación de IgE plasmática total existente en los pacientes con ED y la correlación de los niveles de IgE con el número de eosinófilos nos hace pensar en un proceso de hipersensibilidad como posible causante de la ED; esto viene a corroborar lo que ya se mencionaba en trabajos anteriores^{3, 4, 7, 20}.

En cuanto a las causas desencadenantes del proceso se han mencionado las membranas, en concreto el cuprofán; tanto otros autores²² como nosotros mismos¹⁵ no hemos encontrado variaciones ni en el número de eosinófilos ni en los niveles de IgE total tras sustituir la membrana de cuprofán por etilenvinilalcohol (EVAL).

Vanherweghem y cols.²¹ concluyen que sustituyendo las membranas de celulosa por otras de poliacrilonitrilo mejora la ED de sus enfermos; sin embargo, seis pacientes siguen manteniendo cifras de eosinófilos elevadas, con medias por encima de 1.000 eosinófilos/ mm^3 , y no observan variaciones en los niveles de IgE total, que estaban elevados en varios de sus pacientes.

Tampoco nosotros²² hemos encontrado variaciones en la IgE plasmática en nuestros pacientes con ED tras utilizar membranas de poliacrilonitrilo y ni tan siquiera hemos observado descensos significativos en el número de eosinófilos/ mm^3 tras el cambio de membrana.

Todo ello orientaba hacia otros factores que podrían ser causantes de la ED. Nos encontramos con una elevación de la IgE específica anti-ETO en los pacientes con EDP. El que no existiera diferencia en-

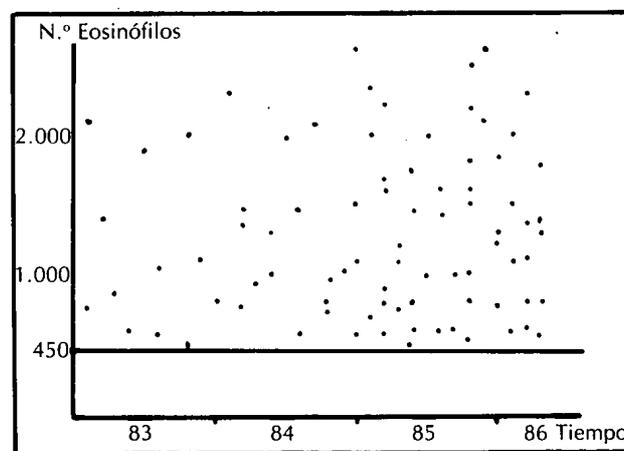


Fig. 1.—Eosinófilos/ mm^3 en el grupo de pacientes con eosinofilia de diálisis persistente (EDP).

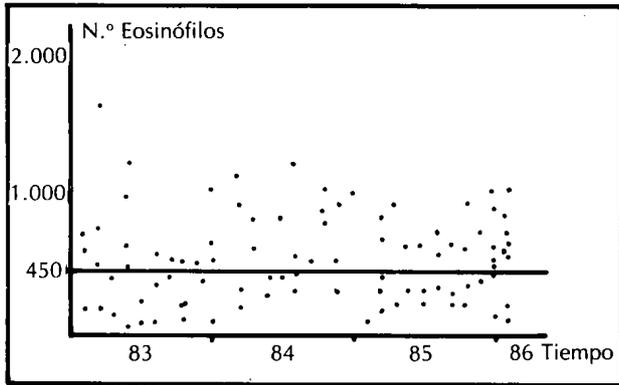


Fig. 2.—Eosinófilos/mm³ en el grupo de pacientes con eosinofilia de diálisis intermitente (EDI).

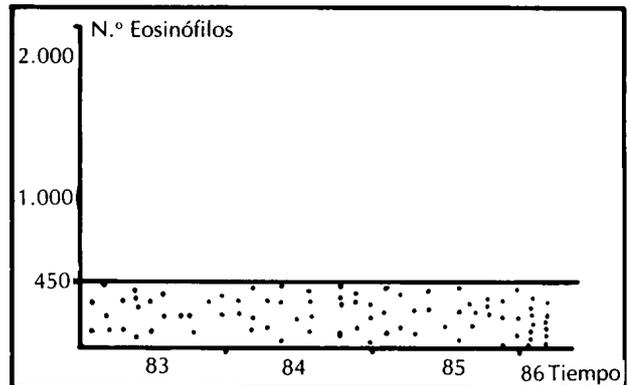


Fig. 3.—Eosinófilos/mm³ en el grupo de pacientes que no presentaron eosinofilia (GC). GC: grupo control.

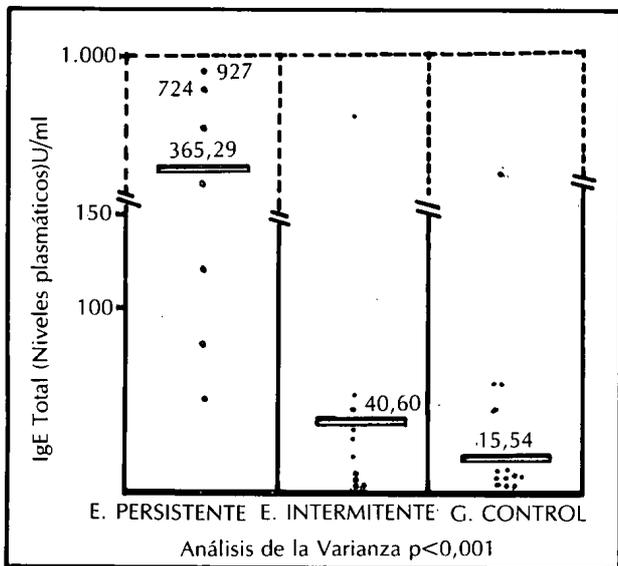


Fig. 4.—Niveles plasmáticos de IgE total en los tres grupos. E: eosinofilia. G: grupo.

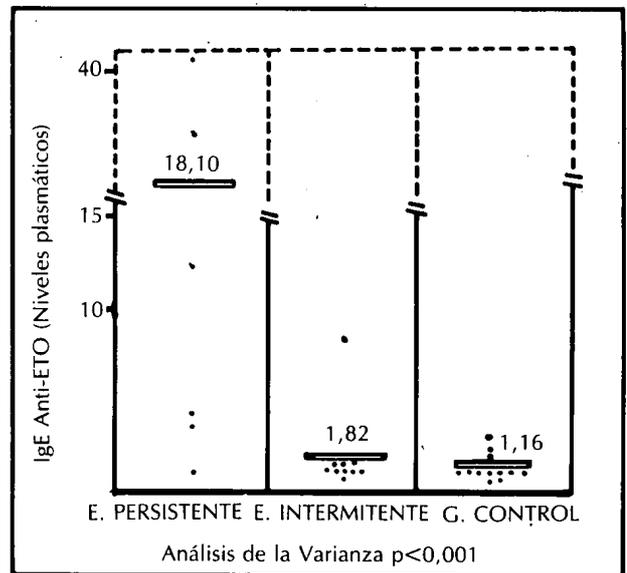


Fig. 5.—Niveles plasmáticos de IgE anti-ETO en los tres grupos. E: eosinofilia. G: grupo.

tre los pacientes con EDI y el GC podría ser atribuible a que en el grupo de EDI se realizaron siempre las determinaciones de IgE anti-ETO, coincidiendo en el tiempo con la presencia de eosinofilia.

Asimismo, encontramos una significativa correlación entre número de eosinófilos y niveles plasmáticos de IgE anti-ETO.

La conclusión a la que llegamos es la existencia de una asociación entre IgE anti-ETO y ED. Algunos autores²³⁻²⁵ han mencionado ya esta asociación, pero no la han demostrado de forma concluyente.

La aparición durante la hemodiálisis de una serie de reacciones caracterizadas por broncoespasmo, disnea, dolor torácico, urticaria, edema facial y/o hipotensión, que pueden llegar incluso a la parada cardíaca y a la muerte, ha sido descrita por varios autores^{13, 14, 18, 26-30}. Daugirdas³¹ ha llevado a cabo un intento de clasificación de dichas reacciones.

Se han propuesto dos mecanismos principales para

explicar la etiopatogénesis de estas reacciones: a) activación del complemento^{32, 33}, y b) respuesta alérgica^{27, 28, 34, 35}.

La elevación de la IgE plasmática total observada por muchos autores^{13, 14, 23, 35-37} en los pacientes con los síntomas mencionados hace pensar en que una parte importante de las reacciones son hechas a un mecanismo de hipersensibilidad.

Se ha descrito, asimismo, una asociación entre eosinofilia y reacciones durante la hemodiálisis^{5, 13, 14, 23, 37}, siendo más frecuentes éstas en aquellos pacientes que presentan ED.

Por otro lado, existe también una asociación entre IgE específica anti-ETO y reacciones intradiálisis^{24, 27, 38-41}.

Barth⁴² ha demostrado recientemente que los pacientes en diálisis que presentan reacciones anafilactoides tienen una IgE mediada de granulación de basófilos inducida por ETO; también para Hertel⁴³ pa-

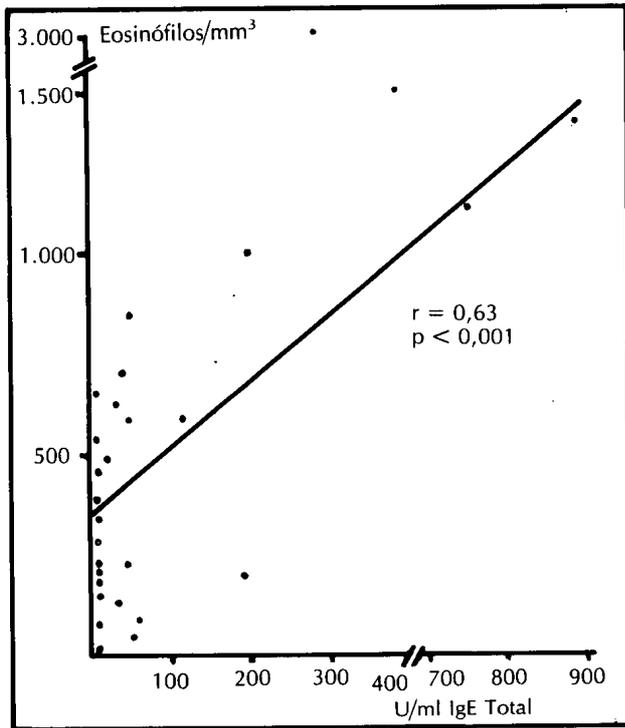


Fig. 6.—Correlación entre eosinófilos/mm³ y nivel plasmático de IgE total.

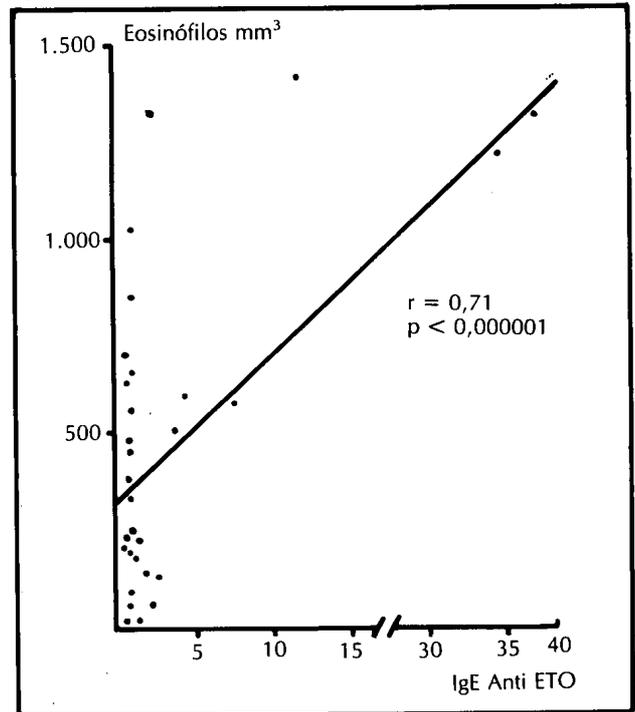


Fig. 7.—Correlación entre eosinófilos/mm³ y nivel plasmático de IgE anti-ETO.

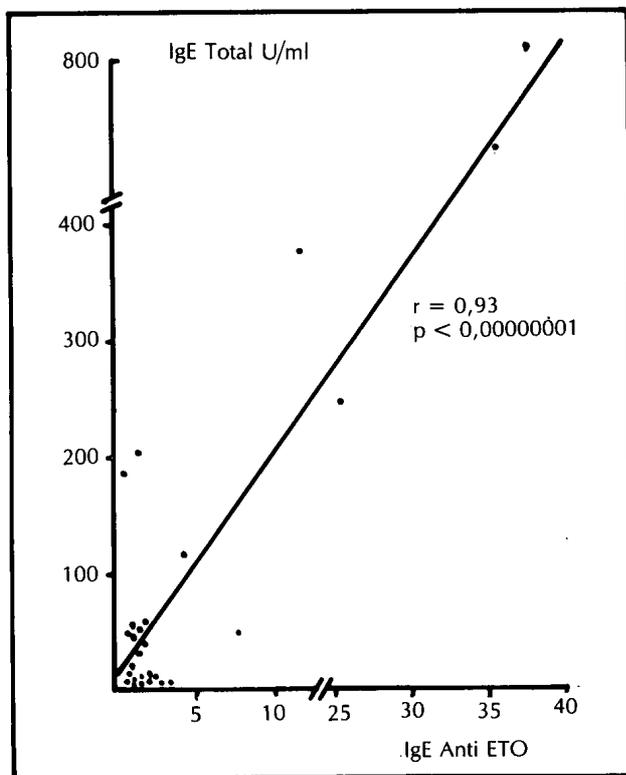


Fig. 8.—Correlación entre niveles plasmáticos de IgE total e IgE anti-ETO.

rece probable que la liberación de h'istamina IgE mediada en respuesta a ETO sea uno de los caminos que conducen a la anafilaxis durante la diálisis. Aunque últimamente se ha descrito eosinofilia en pacientes en DPCA y en DPCC ⁴⁴, el autor relacionaba el porcentaje de enfermos que padecían ED (ya sea en diálisis peritoneal o hemodiálisis) con la frecuencia en el cambio de tubos; dado que los tubos de diálisis peritoneal están también esterilizados con ETO, esto hace también pensar en la posibilidad de un proceso alérgico a dicha sustancia, tal y como ha sido señalado por otro autor ⁴⁵ en un paciente en DPCA que presentó una erupción cutánea con eosinofilia e IgE anti-ETO positiva.

Todo lo descrito nos hace pensar en la posible existencia de una relación entre algunas de las reacciones que aparecen durante la diálisis: eosinofilia, IgE plasmática total elevada e IgE específica anti-ETO.

En consecuencia, una aproximación para el estudio de aquellos pacientes que presentan reacciones intrahemodiálisis acompañadas de eosinofilia sería la realización de IgE plasmática total e IgE específica anti-ETO.

Las pruebas cutáneas con un conjugado de albúmina sérica humana y ETO parecen ser menos sensibles que el RAST anti-ETO en los pacientes en diálisis ⁴⁶. En caso de apreciarse niveles elevados de IgE anti-ETO, recomendaríamos un lavado más cuidadoso

so con suero fisiológico del dializador (tanto del compartimiento sanguíneo como del compartimiento del dializado) o bien la utilización de dializadores y/o tubos esterilizados con rayos gamma.

Bibliografía

1. Hoy WE y Cestero VM: Eosinophilia in maintenance hemodialysis patients. *J Dialysis* 3:73-87, 1981.
2. Gabizon D, Kaufman S, Shaked V, Yaroni Evans S y Modai D: Eosinophilia in uremia. *Nephron* 29:36-39, 1981.
3. Tielemans C, Benez D y Dratwa M: Eosinophilia in patients undergoing dialysis. *Br Med J* 183:727-728, 1981.
4. Montoliú J, López Pedret J, Andreu L y Revert L: Eosinophilia in patients undergoing dialysis. *Br Med J* 282:2098, 1981.
5. Spinowitz BS, Simpson M, Mance P y Charytan C: Dialysis eosinophilia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 27:161-167, 1981.
6. Voudiklaris S, Virvidakis K, Kalmantis T, Karafoulidou A y Mountokalaris T: Eosinophilia in patients undergoing regular dialysis. *Intern Artif Organs* 6:195-198, 1983.
7. Aranzábal J, Gómez-Ullate P, García Masdevall D, Arrieta A, Otxaran J, Saracho R, Gaínza J y Lampreabe I: Niveles plasmáticos de IgE y subpoblaciones de linfocitos T en los pacientes con eosinofilia de diálisis. *Nefrología* 1:57-61, 1985.
8. Tielemans C, Collart F, Schandene L, Dupont E, Dratwa M y Wibran J: Eosinophilia and supresive T cell function in haemodialysis patients. *EDTA*, Abstracts 45, 1982.
9. Bommer J, Ritz E y Andrassy K: Necrotizing dermatitis resulting from hemodialysis with polyvinyl chloride tubing. *Ann Int Med* 91:869-870, 1979.
10. Hancock BW y Naysmith A: Hypersensitivity to cholesterol-preserved heparin. *Br Med J* 3:746, 1975.
11. Rosenzweig P, Gary NE, Gocke DJ, Saidi P, Felton SM y Eisinger RP: Heparin allergy accompanying acute renal failure. *Artif Organs* 3:78-79, 1979.
12. Barr SE, Brown H y Dyer RF: The influence of heparin on the blood eosinophil. *J Allergy* 31:406-412, 1960.
13. Hanai K, Horiuchi T, Hanai J, Gotoh H, Hirasawa Y, Gejyo F y Aizawa Y: Haemodialysis associated asthma in a renal failure patient. *Nephron* 25:247-248, 1979.
14. Michelson EA, Cohen L, Daukner RE y Kulczycki AJR: Eosinophilia and pulmonary dysfunction during Cuprophan hemodialysis. *Kidney Intern* 24:246-249, 1983.
15. Aranzábal J, Gaínza J, Saracho R, Otxaran J, Gómez-Ullate P, García Masdevall D, Arrieta A y Lampreabe I: Eosinofilia de diálisis. Relación con la membrana del dializador. *Nefrología* 2:57-63, 1986.
16. Penneys NS, Edwards LS y Katsikas JL: Allergic contact sensitivity to thiuran compounds in a hemodialysis unit. *Arch Dermatol* 112:811-813, 1976.
17. Potthullil J, Shimizu A, Day RP y Wolowich J: Anaphylaxis from the product(s) of ethylene oxide gas. *Ann Intern Med* 82:58-60, 1975.
18. Aljama P, Brown P, Turner P, Ward MK y Kerr DNS: Hemodialysis triggered asthma. *Br Med J* 2:251, 1978.
19. Shahin A, Mauri JM, Cano R, Marcos F, Mar C, Olmos A y Píera L: Eosinofilia en el hemodializado crónico. *Rev Soc Esp Dial Traslpl* 3:21-26, 1981.
20. Pérez García R, Gurbindo G, Gurbindo MD y Valderrábano F: Eosinophilia in hemodialysis: Implication of the IgE-Basophil System. *Nephron* 35:271-272, 1983.
21. Vanherweghem JL, Leon M, Goldman M, Liétar N, Gamar N y Thayse C: Membrane-related eosinophilia in hemodialysis. Contemporary management of renal failure. *Hospal International Forum abstracts*:10, 1985.
22. Aranzábal J, Gaínza J, Gómez-Ullate P, Saracho R, Otxaran J, Arrieta A, Velázquez M, García Masdevall MD y Lampreabe I: Eosinofilia de diálisis. Relación con la membrana de diálisis. *Nefrología (supl.)* 1:60, 1985.
23. Rockel A, Thiel S, Abdelhamid S, Fiegel P y Walb D: Three cases of hemodialysis-associated hypersensitivity reactions. *Intern J Artif Organs* 8:179-180, 1985.
24. Rumpf KW, Seubert A, Valentin R, Ippen H, Senbert S, Lowitz HD, Rippe H y Scheler F: Association of ethylene-oxide-induced IgE antibodies with symptoms in dialysis patients. *Lancet* 2:1385, 1985.
25. Takahashi S, Oshima H y Watanabe H: Eosinophilia observed in hemodialysis patients. *Nephron* 28:154, 1981.
26. Stephens GW, Bernard DB e Idelson BA: Anaphylaxis: an unusual complication of hemodialysis. *Clin Nephrology* 24:99-102, 1985.
27. Nicholls AS y Platts MM: Anaphylactoid reactions due to haemodialysis, haemofiltration, or membrane plasma separation. *Br Med J* 285:1607, 1982.
28. Popli S, Ing TS, Daugirdas ST, Kheirbek AO, Viol GW, Vilbar RM y Gandhi VC: Severe reactions to Cuprophan capillary dialysers. *Artif Organs* 6:312-315, 1982.
29. Daugirdas ST, Ing TS, Roxe DM, Ivanovich PT, Krumlovsky F, Popli S y McLaughlin MM: Severe anaphylactoid reactions to Cuprammonium cellulose hemodialysers. *Arch Intern Med* 145:489-494, 1985.
30. Wells S: Possible dialyzer hypersensitivity. *Nephrol Nurse* 3:54-55, 1981.
31. Daugirdas TS: Classification of first-use reactions. *Intern J Artif Organs* 9:194, 1986.
32. Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM y Port FK: Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med* 311:878-882, 1984.
33. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS y Jacob HS: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 296:769-774, 1977.
34. Rault R y Silver MR: Severe reactions during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 5:128-131, 1985.
35. Foley RJ y Brian W: Acute anaphylactoid reactions in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 5:132-135, 1985.
36. Scheuermann EH, Fassbinder W, Frei V, Koch KM y Baldamus CA: Eosinophilia in hemodialysis. *Contr Nephrol* 36:133-138, 1983.
37. Kessler M, Maurice F, Moneret-Vautrin DA, Hurault de Ligny B, Camaran PL y Huriet C: Réactions anaphylactiques au cours de l'hémodialyse: responsabilité de la membrane de dialyse (Cuprophane). *Nephrologie* 5:119-122, 1984.
38. Dolovich J y Bell B: Allergy to a product (S) of ethylene oxide gas. *J Allergy Clin Immunol* 62:30-32, 1978.
39. Marsall CP, Pearson FC, Sagona MA, Lee W, Wathen RL, Ward RA y Dolovich J: Reactions during hemodialysis caused by allergy to ethylene oxide gas sterilization. *J Allergy Clin Immunol* 75:563-567, 1985.
40. Grammer LC, Parerson BF, Roxe D, Daugirdas JT, Ing TS, Ivanovich PT, Brown CB, Nicholls AJ y Patterson R: IgE against ethylene oxide-altered human serum albumin in patients with anaphylactic reactions to dialysis.
41. Bommer J, Barth HP, Wilhelms OH y Schindele H: Anaphylactoid reactions in dialysis patients: Role of ethylene-oxide. *Lancet* 2:1382-1384, 1985.
42. Barth H, Bommer J, Wilhelms H y Ritz E: ETO-induced IgE mediated degranulation of basophils of dialysis patients. *EDTA abstracts*:319, 1985.
43. Hertel J, Rockel A, Wahn V, Fiegel P, Abdelhamid S y Walb D: Ethylene oxide allergy and histamine release. *Nephrol Dial Transplant* 1:109-110, 1986.
44. Backenroth R, Spinowitz BS, Galler M, Golden RA, Rascoff SH y Charytan C: Comparison of eosinophilia in patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 8:186-191, 1986.
45. Patterson R, Lerner C, Roberts M, Moel D y Grammer LC: Ethylene oxide (ETO) as a possible causa of an allergic reaction during peritoneal dialysis and immunologic detection of ETO from dialysis tubing. *Am J Kidney Dis* 8:64-66, 1986.
46. Marshall C, Shimizu A, Smith EKM y Dolovich J: Ethylene oxide allergy in a dialysis center: prevalence in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrology* 21:346-349, 1984.