

Hemodinámica pulmonar e intercambio alveolocapilar durante la hemodiálisis: Estudio en un modelo animal

D. del Castillo, R. Guerrero, V. Barrio, A. Escassi, A. Martín-Malo y P. Aljama

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

Se analizó el intercambio alveolocapilar y la hemodinámica pulmonar durante la hemodiálisis (HD) con acetato (AC), utilizando dos membranas de diferente grado de biocompatibilidad, en un modelo experimental de diálisis, en el que se impide que el animal bajo estudio hipoventile (ventilación mecánica). Se estudiaron gasometría arterial y de sangre venosa mezclada, presión media de la arteria pulmonar (PMAP), gradiente precapilar (GPC), resistencias pulmonares (RAP), gasto cardíaco (GC), además de shunt intrapulmonar (Q_s/Q_t), diferencia alveoloarterial de O_2 (DA-a O_2) y consumo de O_2 (VO $_2$). Se estudiaron dos grupos de perros y dos tipos de membranas de diálisis cuprofán (CU) y poliacrilonitrilo (AN-69). La PaCO $_2$ y VO $_2$ permanecieron constantes. Sin embargo, en ambos grupos, y desde el comienzo de la HD, se produjo un descenso de la PaO $_2$ junto a un incremento de la DA-a O_2 . Siendo ambas alteraciones de mayor magnitud con CU, quien además indujo un deterioro en la distribución del flujo pulmonar (Q_s/Q_t (CU $13,9 \pm 1$ p < 0,05; AN-69 $12,4 \pm 1$ NS, cero versus cinco minutos) y una hipertensión pulmonar (HPP) reactiva. No se encontró relación entre leucopenia e HPP ni entre leucopenia y descenso de la PaO $_2$. Durante la HD con AC, y en ausencia de hipoventilación, se produce un descenso de la PaO $_2$, condicionado por un trastorno de la ventilación-perfusión. La membrana de CU sobreañade un incremento del Q_s/Q_t , que, junto al deterioro en la DA-a O_2 , es capaz de agravar la intensidad de la caída de la PaO $_2$. Tanto la HPP como las alteraciones del Q_s/Q_t están mediadas por el grado de biocompatibilidad de la membrana utilizada, contribuyendo relevantemente en la disfunción pulmonar de la HD convencional.

Palabras clave: **Hipoxemia. Hipertensión pulmonar. Ventilación-perfusión. Diferencia alveoloarterial. Biocompatibilidad. Hemodiálisis.**

Recibido: 25-XI-88.
En versión definitiva: 15-II-89.
Aceptado: 16-II-89.

Correspondencia: Dr. Domingo del Castillo Caba.
Servicio de Nefrología.
Hospital Regional Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n.
14005 Córdoba.

PULMONARY HEMODYNAMICS AND ALVEOLO-CAPILLARY GAS EXCHANGE DURING HEMODIALYSIS: STUDY IN AN EXPERIMENTAL MODEL

SUMMARY

Alveolo-capillary gas exchange and pulmonary hemodynamics were studied in the absence of hypoventilation during acetate hemodialysis with two membranes of different biocompatibility. Two groups of mongrel dogs were dialysed for one hour with Cuprophan and polyacrylonitrile respectively, and mechanically ventilated under general anesthesia in order to prevent alveolar hypoventilation. The following parameters were monitored: arterial and mixed venous (Swan-Ganz) blood gas mean arterial pulmonary pressure, precapillary gradient, pulmonary vascular resistance, cardiac output, alveolo-capillary gas exchange, intrapulmonary shunt (QS/QT), alveolo-arterial O₂ difference, and O₂ consumption (VO₂).

During the whole procedure, PaCO₂ and O₂ consumption remained constant. However, a progressive decrease in PaO₂ along with a significant increase in the alveolo-arterial O₂ difference was observed from the beginning of the dialysis session, irrespective of the membrane used. Nonetheless, the PaO₂ decrease was significantly more pronounced in those animals dialysed with a less biocompatible membrane such as Cuprophan. This membrane also induced a significant ventilation-perfusion mismatch as reflected by the increase in QS/QT (Cuprophan 13.9 ± 1, p < 0.05; polyacrylonitrile 12.4 ± 1, NS: 0 vs 5 minutes). This increased intrapulmonary shunting along with the increased alveolo-arterial O₂ difference may account for the difference in PaO₂ observed between the two groups of dogs. Furthermore, a reactive pulmonary hypertension was detected at the start of hemodialysis with Cuprophan. No correlation was found between leucopenia and pulmonary hypertension, or between leucopenia and PaO₂ decrease.

Acetate hemodialysis in the absence of alveolar hypoventilation induced a PaO₂ decrease mediated by an increase in the alveolar-arterial O₂ difference, regardless of the membrane used. Cuprophan membrane further increased the physiologic intrapulmonary shunt which could be responsible for the more severe decrease in PaO₂ observed. Both pulmonary hypertension and changes in QS/QT seemed to be related to the degree of membrane biocompatibility and contributed significantly to pulmonary dysfunction during conventional hemodialysis.

Key words: Hypoxemia. Pulmonary hypertension. Ventilation-perfusion mismatch. Alveolo-arterial difference. Biocompatibility. Hemodialysis.

Introducción

La hemodiálisis convencional (HD) con baño de acetato se acompaña generalmente de un cierto grado de hipoxemia¹⁻¹³. En efecto, ya en los minutos iniciales la presión parcial de O₂ arterial (PaO₂) comienza a descender, alcanzando su valor mínimo aproximadamente a los 60 minutos. A partir de este momento estos valores persistirán bajos hasta el final de la sesión. La PaO₂ desciende generalmente a un 80-85 % de su valor prediálisis, lo que en términos generales puede considerarse como un descenso leve. Se podría pensar que este descenso no debería repercutir clínicamente en aquellos pacientes con función cardiopulmonar normal. Ciertamente esto debería ser así, pero, sin embargo, su importancia

clínica quizá se valore mejor por el gran número de síntomas que aparecen durante la HD y que mejoran con la administración de O₂. Es posible que esto sea debido a que con frecuencia los pacientes en HD padecen o desarrollan algún tipo de patología cardiovascular. Por otra parte, este descenso de la PaO₂ podrá ser dramático en aquellos individuos que basalmente presentan alguna enfermedad concomitante de carácter grave (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, EPOC, etc.), ya que su enfermedad de base puede verse agudizada por la hipoxia generada durante la HD¹⁴⁻¹⁹.

El descenso de la presión parcial arterial de O₂ durante la HD ha sido objeto de numerosas investigaciones¹, si bien todavía no está suficientemente claro su mecanismo etiopatogénico, quizá por ser éste

multifactorial²⁰⁻²³, siendo, por tanto, necesario analizar por separado cada uno de los factores que contribuyen en su descenso. Es universalmente aceptado que la hipoventilación refleja producida por una disminución de la PaCO₂, debida a la pérdida a través del dializador y/o al consumo durante la metabolización del acetato, es un factor relevante en la hipoxia inducida por la HD⁸⁻¹⁵. Sin embargo, se ha sugerido que incluso en ausencia de hipoventilación²⁴ también puede producirse hipoxemia por un mecanismo distinto en el que estaría implicada de forma predominante la biocompatibilidad de la membrana de diálisis^{4, 24}. Originalmente, Craddock² sugirió que el contacto de la sangre con una membrana poco biocompatible como es el cuprofán produce en pocos minutos hipertensión pulmonar (HPP) e hipoxia por leucoagregación pulmonar y generación de microtrombos a nivel del capilar pulmonar. En contra de estas suposiciones, recientemente se ha comunicado que no existe relación entre el descenso de la PaO₂ y la leucopenia de la HD²⁴⁻²⁹. Por otra parte, en un estudio reciente realizado en animales de experimentación, en el que se analizaron los cambios histopatológicos aparecidos en el pulmón durante la HD, no se objetivaron microtrombos leucocitarios en las biopsias pulmonares realizadas durante la diálisis²⁹, no encontrando tampoco relación entre la leucopenia inducida por el CU y el descenso de la PaO₂. En este mismo sentido ha aparecido un grupo de trabajos experimentales recientes en los que se postula que el tromboxano A₂, generado a través de la activación del complemento, podría ser el responsable, al menos en parte, de la HPP producida por el CU³⁰⁻³², postulando asimismo que la HPP antecede a la leucopenia inducida por el CU. No obstante, a pesar de estas recientes aportaciones, el mecanismo por el que se produce esta hipoxia en los minutos iniciales de la sesión de diálisis en ausencia de hipoventilación no queda suficientemente explicado.

Por todo ello, y en un intento de aclarar los mecanismos que generan el descenso de la presión parcial de O₂, se planteó el siguiente trabajo. En primer lugar, se diseñó un modelo experimental de HD para poder valorar por separado los factores que inciden en su aparición. Este modelo permite el estudio de las modificaciones hemodinámicas pulmonares y de la presión parcial de O₂ durante la HD en ausencia de hipoventilación. En efecto, con este modelo experimental se impide que el animal bajo estudio hipoventile, puesto que permanece bajo relajación muscular y ventilación controlada, manteniendo un volumen tidal y una frecuencia respiratoria constante durante todo el estudio. En estas condiciones, por tanto, es posible: a) analizar las modificaciones de la PaO₂ en ausencia de hipoventilación en un pulmón sin patología previa durante la HD; b) su relación con el grado de biocompatibilidad de la membrana

utilizada; c) estudiar y correlacionar los cambios de la hemodinámica pulmonar con las alteraciones del intercambio alveolocapilar.

Material y métodos

Se estudiaron 20 perros no urémicos (entre 14 y 29 kg de peso) divididos en dos grupos. Los animales fueron sometidos bajo anestesia general y ventilación mecánica a una hemodiálisis convencional de 60 minutos de duración con baño de acetato y ultrafiltración cero. Se utilizaron dos membranas diferentes para analizar las alteraciones pulmonares durante la HD y su relación con el grado de biocompatibilidad utilizada. Para ello, 11 animales fueron dializados con cuprofán (CU) y nueve con poliacrilonitrilo-AN-69 (AN-69).

Preparación de los animales

Veinticuatro horas antes del estudio a los animales se les mantuvo en ayunas, con acceso libre al agua. Momentos antes de llevarse a cabo el ensayo recibieron una anestesia reglada, que incluyó analgesia, hipnosis y relajación muscular. La inducción anestésica se hizo 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 %, siendo intubados orotraquealmente a continuación. Se ventilaron 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, con una FiO₂ de 0,5 para poder realizar un estudio correcto de intercambio de gases³³⁻³⁷. Se ajustó la frecuencia respiratoria para cada animal según su PaCO₂ basal, en un intento de mantener la PaCO₂ igualada a su control basal. Posteriormente, y durante todo el estudio, la frecuencia respiratoria se mantuvo constante en cada caso.

A continuación fueron dializados mediante un monitor Dasco modelo Mark 1 (Hospal Dasco Spa, Medolla, Italia), al que se acopló una máquina Cotral para control de la ultrafiltración (Hospal Dasco Spa Medolla, Italia). Se utilizaron 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 ca-

teterizando 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 de la vena basílica o axilar con una sonda de Swan-Ganz 7.F, de triple luz y termistor (Edward Laboratories AHS del Caribe, Añasco, Puerto Rico, USA). La sonda de Swan-Ganz y el catéter arterial fueron conectados a un transductor de presiones Hewlett-Packard modelo 21080 A, 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. El gasto cardíaco se midió por termodilución, con un analizador de gasto cardíaco Edward modelo Co-Computer 9520 (Edward Laboratories AHS del Caribe, Añasco, Puerto Rico, USA). para ello se infundieron 5 ml de suero salino frío (entre 0 y 5° C) por la luz proximal de la sonda de Swan-Ganz. Finalmente, el valor de este parámetro se consideró como la media de tres inyecciones consecutivas realizadas a velocidad constante.

Gases sanguíneos y leucocitos

La presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión parcial de CO₂ (PaCO₂) y pH se midieron mediante un analizador sanguíneo de pH y gases (Radiometer BM-S2 Copenhagen, Dinamarca). 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 transportaron en hielo para su análisis inmediato. Se obtuvo sangre arterial (a) y sangre venosa mezclada (\bar{v}) de arteria femoral y arteria pulmonar (luz distal de la sonda de 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 ello se tomaron 5 ml de sangre de la línea arterial de HD anti-coagulada con EDTA di K. (Soria Greiner, Madrid, España.)

Intercambio gaseoso alveolocapilar y parámetros hemodinámicos

Para realizar el estudio de intercambio alveolocapilar se extrajeron, como ya se explicó previamente, sangre arterial y sangre venosa mezclada, en las que se midieron contenido de hemoglobina, gasometría y oximetría. Asimismo se ventiló a los animales con una FiO₂ de 0,5³³⁻³⁷, ya que esto es un requisito obligado para obviar los errores a los que la «mezcla

venosa» puede inducir en los cálculos de los parámetros secundarios, fundamentalmente shunt intrapulmonar y diferencia alveoloarterial de O₂. Los mencionados parámetros, junto con los parámetros hemodinámicos, fueron calculados según las siguientes fórmulas:

$$PAM = PAS + PAD/3.$$

$$PMAP = PSAP + 2 PDAP/3.$$

$$RAP = (PMAP - PCP) \times 80/GC.$$

$$GPC = PDAP - PCP.$$

Donde PAM, PAS y PAD son las presiones arterial y media, arterial sistólica y arterial diastólica, respectivamente. PMAP, PSAP y PDAP son las presiones medias de arteria pulmonar, sistólica arteria pulmonar y diastólica arteria pulmonar; PCP es la presión de enclavamiento del capilar pulmonar; GC es el gasto cardíaco; RAP son las resistencias arteriales pulmonares, y GPC es el gradiente precapilar. Por lo que respecta a los parámetros gasométricos, fueron calculados de la siguiente forma:

$$PAO_2 = (750 - 47) \times FiO_2 - PaCO_2.$$

$$DA-aO_2 = PAO_2 - PaO_2.$$

$$CcO_2 = Hb \times 1,39 + PAO_2 \times 0,0031.$$

$$CaO_2 = Hb \times Sat.aO_2 \times 1,39 + PaO_2 \times 0,0031.$$

$$CvO_2 = Hb \times vO_2 \times 1,39 + PvO_2 \times 0,0031.$$

$$Qs/Qt = CcO_2 - CaO_2 / CcO_2 - CvO_2.$$

$$Da-vO_2 = CaO_2 - CvO_2.$$

$$VO_2 = CaO_2 \times GC \times 10.$$

Donde PAO₂ es la presión alveolar de O₂, FiO₂ es la fracción inspirada de O₂ (en nuestro caso, 0,5), 750 es la presión barométrica media en nuestro medio, 47 es la presión saturada de vapor de agua, PaCO₂ es la presión parcial de CO₂ en sangre arterial, DA-aO₂ es la diferencia alveoloarterial de oxígeno, PaO₂ y PvO₂ son las presiones de O₂ en sangre arterial y venosa mezclada; CcO₂, CaO₂ y CvO₂ son los contenidos de O₂ en el capilar pulmonar, en sangre arterial y en sangre venosa, respectivamente. Sat. aO₂ y Sat. vO₂ son la saturación de hemoglobina en sangre arterial y venosa, respectivamente. Qs/Qt es el cortocircuito o shunt intrapulmonar. Da-vO₂ es la diferencia de contenido arteriovenoso de O₂, y finalmente VO₂ es el consumo de O₂.

Protocolo de estudio

Un grupo (11 animales) fue dializado con una membrana de cuprofán (Idecap 10-N Idemsa, Segovia, España) y el otro grupo (nueve animales) con una membrana de poliacrilonitrilo (Biospal AN/69, 1800 Hospal Industrie, Meyzieu, Francia).

Se estudiaron los siguientes parámetros a los 0, 3, 5, 7, 10, 15, 30 y 60 minutos de la HD: presión arterial, frecuencia cardíaca (FC), presión venosa central, presión de la arteria pulmonar, presión de enclavamiento del capilar pulmonar, gasometría, fórmula leucocitaria, y se calcularon el gradiente dias-

tólico precapilar (GPC) y las resistencias arteriales pulmonares (RAP) de acuerdo con las fórmulas previamente descritas, en un intento de definir de un modo más preciso los cambios hemodinámicos pulmonares³⁸⁻⁴⁰. Además, a los 0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos se estudiaron el Q_s/Q_t y la $DA-aO_2$. Finalmente, a los 0, 15 y 60 minutos se midieron el gasto cardíaco y el consumo de O_2 .

Estadística

Los datos se expresan como media \pm DS y/o porcentaje de cambio. El análisis estadístico se hizo mediante la aplicación de la t de Student y correlación lineal simple; el nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla I se resumen los principales datos hemodinámicos recogidos durante la HD en los dos grupos estudiados. Ambos grupos mostraron buena estabilidad en la hemodinámica sistémica: ni la presión arterial ni la frecuencia cardíaca se modificaron significativamente durante el estudio. De la misma forma se comportaron la presión venosa central y la presión del capilar pulmonar; ambos parámetros se mantuvieron estables durante todo el período de observación. Por el contrario, y como era de esperar, la hemodinámica pulmonar se modificó significativamente en el grupo dializado con CU. En efecto, desde los minutos iniciales del comienzo de la HD se observó un incremento significativo de la presión media de la arteria pulmonar en el grupo dializado con CU, mientras que este parámetro se mantuvo estable en el grupo dializado con AN-69 (tabla I).

Al analizar de una manera más precisa los cambios de la presión de la arteria pulmonar mediante el estudio de las resistencias pulmonares y del gradiente precapilar, aplicando las fórmulas previamente descritas, encontramos que ambos índices aumentaron significativamente (figs. 1 y 2) tan sólo en el grupo dializado con CU, siguiendo una trayectoria similar a la PMAP.

Coincidiendo en el tiempo con estos cambios y a pesar de que los animales bajo estudio estaban ventilados mecánicamente de acuerdo con los parámetros previamente establecidos, manteniendo en todo momento un volumen respiratorio constante, la PaO_2 disminuyó significativamente desde los cinco minutos del comienzo de la HD en ambos grupos, incrementándose este descenso hasta los 60 minutos (tabla II). El descenso de la PaO_2 fue significativamente mayor en el grupo dializado con cuprofán (fig. 3). Durante todo el período de estudio, tanto la PCO_2 (fig. 4) como el VO_2 (fig. 5) permanecieron constan-

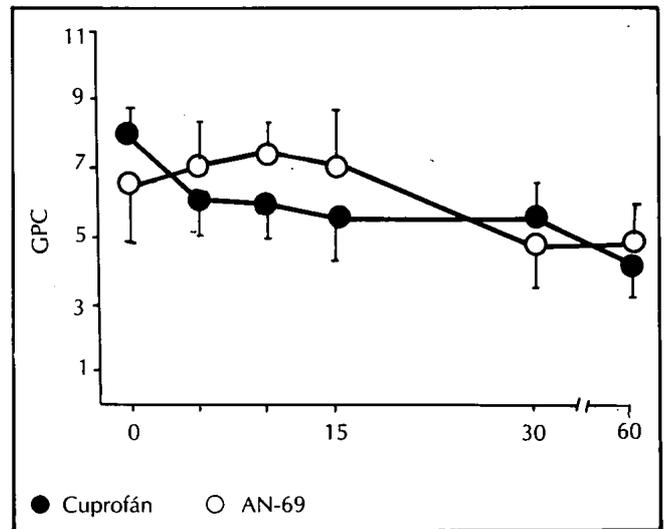


Fig. 1.—Evolución del gradiente precapilar (GPC) durante el estudio. En el minuto 5, en el grupo dializado con cuprofán se produce un incremento significativo del gradiente precapilar. Contrariamente, con poliacrilonitrilo (AN-69), el GPC se mantiene constante durante todo el estudio.
* $p < 0,05$

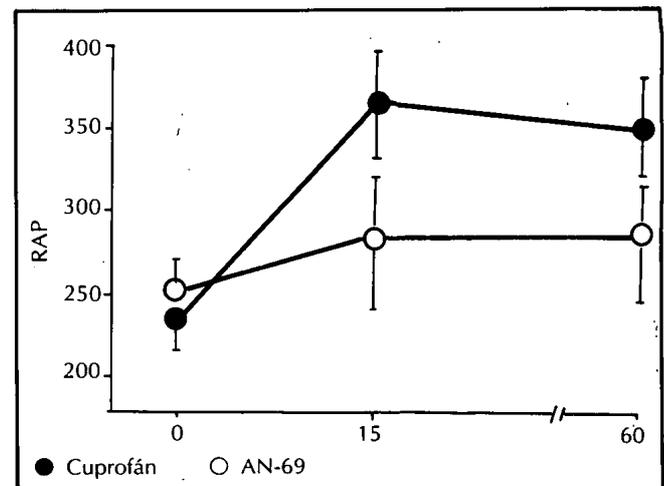


Fig. 2.—En el minuto 15 se produce un incremento significativo de las resistencias pulmonares (RAP) en el grupo dializado con cuprofán. Contrariamente, en el grupo dializado con poliacrilonitrilo (AN-69), las RAP se mantienen constantes durante todo el estudio.
* $p < 0,05$

tes, no influyendo, por tanto, en las modificaciones de la PaO_2 .

La distribución del flujo sanguíneo pulmonar, medida como Q_s/Q_t , se deterioró significativamente a los 5 minutos del inicio de la HD en el grupo dializado con CU, incrementándose esta alteración de forma progresiva hasta los 15 minutos, momento en el que se alcanzó el máximo nivel, permaneciendo posteriormente alterada y en esos niveles hasta el final del estudio. Contrariamente, en el grupo dializado con AN-69 este parámetro permaneció estable a lo

Tabla I. Resumen de los principales datos hemodinámicos recogidos durante el estudio

	0	3	5	10	15	30	60
PAM (mmHg)							
CU	115,9 ± 5	113,7 ± 8	110,5 ± 8	105,7 ± 8	103,8 ± 8	107,5 ± 7	100 ± 9
AN	115,6 ± 10	113 ± 13	110,2 ± 14	112,2 ± 13	107 ± 12	108 ± 11	102 ± 13
PVC (mmHg)							
CU	10,9 ± 0,7	11,5 ± 0,6	10,7 ± 0,5	10 ± 0,6	10,1 ± 0,6	10 ± 0,5	10 ± 0,5
AN	8,3 ± 0,6	8,7 ± 0,7	8,8 ± 0,9	7,7 ± 0,6	7,8 ± 0,5	7,5 ± 0,6	7,8 ± 0,8
PCP (mmHg)							
CU	12,4 ± 0,6	13,5 ± 0,6	13,2 ± 0,6	13,1 ± 0,7	12,2 ± 0,6	12,3 ± 0,5	12,5 ± 0,8
AN	11,4 ± 1	12,1 ± 1	12,1 ± 1	12,2 ± 1	11,8 ± 1	12 ± 1	11,4 ± 1
PMAP (mmHg)							
CU	21,6 ± 1	23,6 ± 1 *	24,5 ± 1 *	23,5 ± 1 *	23,6 ± 1 *	23,8 ± 1 *	23,1 ± 0,9
AN	18,9 ± 1	19,6 ± 1	19,9 ± 1	19,8 ± 2	19,7 ± 1	18,7 ± 1	17,7 ± 2
GPC (mmHg)							
CU	5,7 ± 0,9	6,9 ± 0,9	8,1 ± 1 **	7,4 ± 0,6 **	8 ± 0,6 **	7,8 ± 1,2 **	6,5 ± 0,6
AN	4,8 ± 0,6	4,1 ± 0,6	4,7 ± 1	4,4 ± 0,6	5 ± 0,6	4,2 ± 1	3,8 ± 1
RAP (din × seg × cm⁻⁵)							
CU	239 ± 21	—	—	—	367 ± 37 ***	—	358 ± 35 ***
AN	268 ± 66	—	—	—	285 ± 63	—	288 ± 55

Diferencias significativas respecto al minuto 0. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Tabla II. Resumen de los principales datos de intercambio gaseoso obtenidos durante el estudio

	0	5	10	15	30	60	
PaO₂ (Δ %)							
CU	—	—	- 16 ± 3 ***	- 23 ± 4 ***	- 25 ± 4 ***	- 30 ± 5 ***	- 30 ± 6 ***
AN	—	—	- 6 *	- 11 ± 4 *	- 15 ± 5 *	- 15 ± 5 *	- 19 ± 5 *
PaCO₂ (mmHg)							
CU	31,6 ± 2	30,2 ± 2	30,2 ± 3	30,6 ± 4	29,4 ± 4	—	—
AN	30,6 ± 5	31,2 ± 4	31,5 ± 5	31,2 ± 6	29,8 ± 4	29,5 ± 4	—
QS/QT							
CU	12,4 ± 1	13,9 ± 1 *	17 ± 1 *	19,2 ± 2 *	17,1 ± 1 *	—	—
AN	12,3 ± 1	12,4 ± 1	14,1 ± 1	14,7 ± 1	13,6 ± 1	13,1 ± 1	—
DA-aO₂ (mmHg)							
CU	87,6 ± 11	108 ± 10 ***	137 ± 13 ***	142 ± 12 ***	170 ± 17 ***	171 ± 42 ***	—
AN	95 ± 11	106 ± 1 *	119 ± 12 *	131 ± 14 *	137 ± 16 *	161 ± 12 *	—
VO₂ (ml/min)							
CU	80 ± 6,8	—	—	77 ± 7,4	—	84 ± 7,8	—
AN	86 ± 12,2	—	—	96 ± 14,8	—	91 ± 16,3	—

Diferencias significativas respecto al minuto 0. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

largo del ensayo (fig. 6). Sin embargo, la DA-aO₂ se alteró de forma significativa en ambos grupos desde los cinco minutos, incrementándose la diferencia alveoloarterial de O₂ a lo largo del estudio y alcanzándose la máxima diferencia a los 60 minutos del comienzo (tabla II). Aunque el deterioro en la Da-aO₂ se produjo en los dos grupos, éste fue de mayor intensidad en el grupo dializado con CU, existiendo entre ambos grupos diferencias estadísticamente significativas (fig. 7). Como era de esperar se produjo un descenso significativo en el número de neutrófilos en el grupo dializado con CU. Este descenso se produjo a los 10 minutos de la HD, manteniéndose a lo largo del tiempo del estudio, con recuperación del

número de granulocitos a los 60 minutos. Por el contrario, no se produjeron modificaciones en el número de los granulocitos al utilizar AN-69 (tabla III).

No se encontró correlación entre la caída de la PaO₂ y el escenso de los neutrófilos en el grupo dializado con CU. Tampoco se encontró correlación entre la caída del número de neutrófilos y el aumento del gradiente diastólico pulmonar con la mencionada membrana.

Discusión

El descenso de la presión parcial arterial de O₂ es

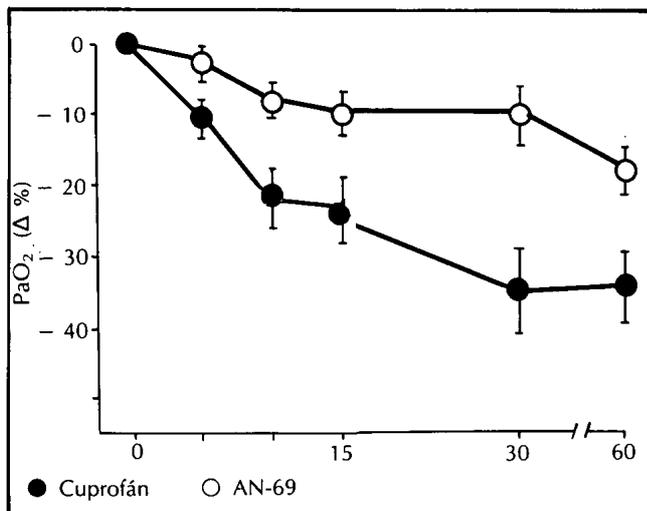


Fig. 3.—A los 5 minutos del comienzo de la HD se observó un descenso significativo de la PaO₂ con ambas membranas. Sin embargo, al analizar la magnitud de los descensos se aprecia que existe una diferencia significativa entre ambos, siendo los niveles de PaO₂ menores en el grupo dializado con cuprofán.
* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

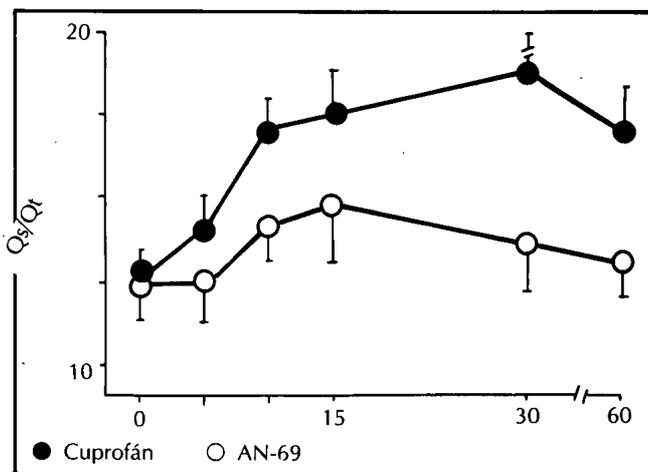


Fig. 6.—Evolución del cortocircuito o shunt intrapulmonar (Q_s/Q_t) durante el estudio. En el minuto 5 se produjo un aumento significativo del Q_s/Q_t en el grupo dializado con cuprofán. Contrariamente, en el grupo dializado con poliacrilonitrilo (AN-69), el Q_s/Q_t no se observaron modificaciones significativas de este parámetro.
* p < 0,05; ** p < 0,01

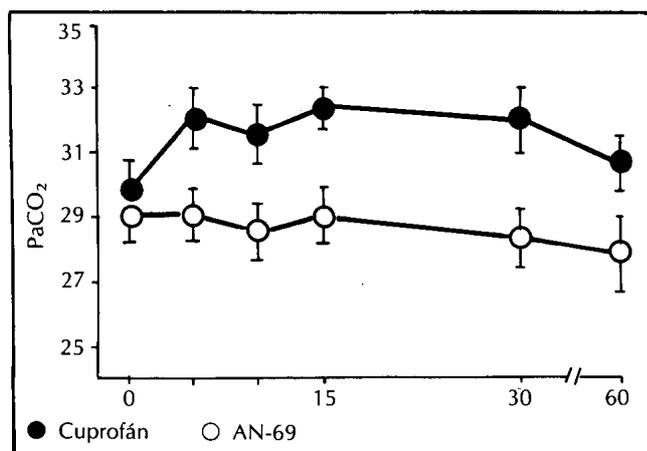


Fig. 4.—La PaCO₂ se mantuvo constante durante todo el estudio.

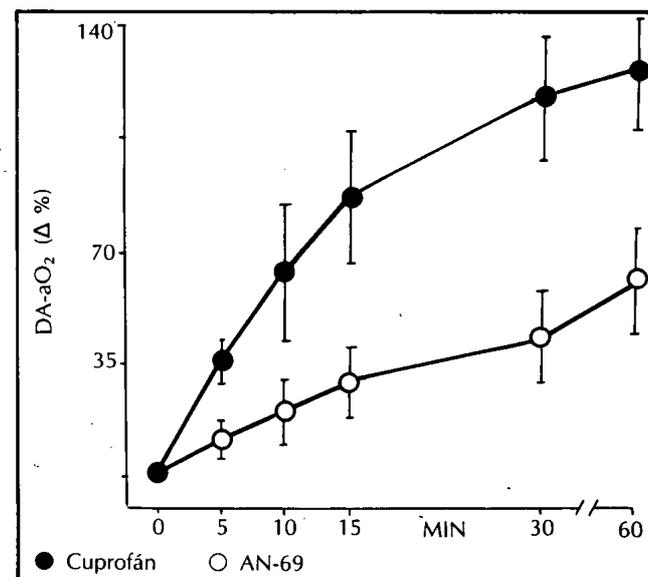


Fig. 7.—En el minuto 5, tanto en el grupo dializado con cuprofán como en el grupo dializado con poliacrilonitrilo se produce un incremento significativo en la diferencia alveoloarterial de O₂ DA-aO₂.
* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

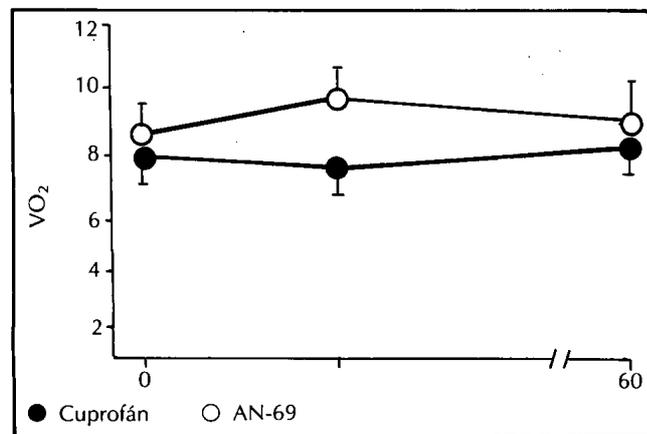


Fig. 5.—El consumo de O₂ (VO₂) no se modificó significativamente durante el estudio en ninguno de los grupos.

un fenómeno que se asocia a la HD convencional de forma general¹⁻¹⁶. La PaO₂ suele descender aproximadamente un 15-20 % respecto de su valor basal. Aunque el acetato del baño de diálisis juega un papel relevante en la patogenia de la hipoxia a través de un mecanismo de hipoventilación alveolar²⁰⁻²³, también la interacción de la sangre con una membrana de CU contribuye a este descenso. Es conocido que

Tabla III. Evolución del número total de leucocitos en sangre periférica durante el estudio (Δ %)

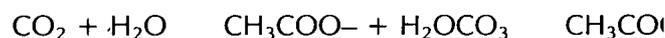
	0	5	10	15	60
Cuprofán	—	- 44 *	- 37 **	- 21 *	+ 4
Poliacrilonitrilo	—	- 6	- 3	- 2	- 6

Diferencias significativas respecto al minuto 0. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

las membranas que activan menos el complemento, es decir, aquellas membranas con mayor grado de biocompatibilidad⁴¹, contribuyeron a una mejor oxigenación²⁵⁻²⁹. En este sentido se observa en este modelo experimental un descenso significativo de la PaO₂ en ambos grupos, siendo este descenso significativamente mayor en el grupo dializado con CU, todo ello a pesar de mantener constante el volumen tidal y la frecuencia respiratoria, impidiendo, por tanto, que los animales hipoventilen durante el estudio.

Para unos es indiscutible que la hipoventilación refleja^{9, 12, 22} es debida principalmente al descenso de la PaCO₂ consecutiva a la pérdida de CO₂ a través del dializador^{42, 43}, mientras que para otros esta pérdida de CO₂ es pequeña en comparación con el descenso de la PaCO₂ producido por la metabolización del acetato^{23, 44, 45}. De cualquier forma, los niveles de CO₂ en sangre repercuten inmediatamente sobre la concentración de CO₂ en el líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que éste difunde con gran rapidez. El CO₂ se combina con el agua del LCR para producir iones hidrógeno. Estos actuarán directamente sobre el centro respiratorio. El aumento de la concentración de iones hidrógeno incrementa la actividad respiratoria, mientras que su disminución la deprime⁴⁶.

No obstante, la hipoventilación por una u otra causa es un factor relevante a partir del momento en el que se ha producido una pérdida importante de CO₂ por el dializador, capaz de disminuir de forma importante la presión parcial de CO₂ arterial. O bien cuando la transferencia de acetato es suficiente como para que su metabolismo pueda modificar el cociente respiratorio, al producirse un aumento en el consumo de O₂ junto a una disminución en la generación de CO₂. Esta alteración es debida a que en la metabolización del acetato éste previamente debe transformarse en ácido acético para así poder entrar en el ciclo de Krebs. En este proceso se consume 1 mol de CO₂, mientras que tan sólo se genera 1 mol de bicarbonato:



El ácido acético es metabolizado posteriormente en el ciclo de Krebs, consumiéndose en este proceso

2 mol de O₂ frente a la producción de 2 mol de CO₂:



De la suma de las dos reacciones resulta que: por cada mol de CO₂ producido son consumidos 2 mol de O₂, lo que conllevará a una caída del cociente respiratorio. El resultado final es el mismo que el producido por la pérdida de CO₂ a través del dializador, es decir, una disminución de la presión parcial de CO₂ arterial y, por tanto, una disminución en la generación de iones hidrógeno en el LCR. Esto condicionará una hipoventilación refleja con una caída consecutiva de la PaO₂. Por tanto, ambos mecanismos tienen un efecto complementario, necesitando ambos un tiempo determinado para actuar, que dependerá de la superficie del dializador, de la concentración de acetato del baño de HD, del Q_b y del Q_d. En otras palabras, de la transferencia de acetato y de CO₂.

Sin embargo, en ausencia de hipoventilación, tal y como previamente comentamos, puede producirse un descenso de la PaO₂ mediado por un mecanismo diferente. Efectivamente, a los cinco minutos del comienzo de la diálisis se observa en nuestro modelo una disminución muy significativa de la PaO₂ tanto al utilizar CU como AN-69, siendo la magnitud del descenso significativamente mayor en el grupo dializado con CU. Asimismo, ambos grupos presentan un incremento significativo de la DA-aO₂. Este incremento fue significativamente mayor en el grupo dializado con CU.

Junto a lo anteriormente descrito, y en el mismo período de tiempo desde el inicio de la HD, se producen una serie de fenómenos hemodinámicos adversos en el pulmón de los que sí es responsable el grado de biocompatibilidad de la membrana utilizada, lo que concuerda con observaciones previas²⁴⁻²⁹. En efecto, a los cinco minutos del comienzo de la diálisis se produce una HPP reactiva en relación con el grado de biocompatibilidad de la membrana utilizada. En nuestro modelo experimental observamos que al utilizar CU como membrana de diálisis, la PMAP, el GPC y las RAP se incrementan de forma significativa, mientras que en el grupo dializado con una membrana más biocompatible, en este caso AN-69, estas alteraciones no se producen.

Es posible postular que el descenso de la PaO₂ durante la sesión de D está en relación con una alteración de la difusión, valorado en este caso como un incremento de la DA-aO₂. Sin embargo, este descenso es significativamente mayor con una membrana poco biocompatible como el CU. Esta diferencia puede justificarse por la alteración sobreañadida en la distribución del flujo pulmonar (Q_s/Q_t) que se observa al utilizar dicha membrana. Por consiguiente, es posible pensar que sea la suma de estas dos altera-

ciones la responsable del mayor descenso de la PaO_2 en el grupo dializado con CU.

Craddock y cols.² postularon que la agregación leucocitaria pulmonar, coincidente con la neutropenia producida por las membranas de CU, generaba una serie de obstrucciones mecánicas (microtrombos formados por leucocitos, plaquetas y fibrina) en la microcirculación pulmonar, produciendo HPP 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 de esta teoría hay varios argumentos: Walker y cols.²⁵⁻²⁷ encontraron que la hipertensión y la hipoxemia persistían cuando sus animales de experimentación (ovejas) eran inyectados con sangre incubada con CU, 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 tipo de cambios de la hemodinámica pulmonar. Por otra parte, en una serie de estudios experimentales recientes no se han encontrado microtrombos leucocitarios en las biopsias pulmonares realizadas durante la HD²⁹, así como tampoco se ha visto relación entre leucopenia y HPP, por un lado, ni entre leucopenia y descenso de la PaO_2 , por otro²⁸⁻²⁹. De igual forma, nosotros tampoco encontramos relación entre la leucopenia inducida por el CU y el incremento de las resistencias pulmonares, así como tampoco vimos relación entre la leucopenia y la caída de la PaO_2 al utilizar CU. Se ha comunicado una posible relación entre el incremento de las resistencias pulmonares y la caída de la PaO_2 ²⁸, observándose en este mismo trabajo que la HPP generada mediante la inyección de plasma autólogo incubado con CU en cerdos antecede a la leucopenia producida por esta membrana. Esto estaría a favor de la hipótesis de que la HPP es un fenómeno vasoactivo sin relación con obstrucciones mecánicas vasculares secundarias a la agregación leucocitaria. En este sentido, nuestros resultados permiten postular, de acuerdo con publicaciones previas²⁵⁻²⁸, que en los momentos iniciales de la HD con CU se produce una HPP aguda que no guarda relación con cambios en el volumen intravascular, puesto que la presión del capilar pulmonar PCP y la presión venosa central PVC permanecen estables durante todo el estudio (tabla I).

Durante el contacto de la sangre con el CU se produce la activación del complemento y la generación de las anafilotoxinas C3a y C5a⁴⁷⁻⁵⁰. Asimismo, la infusión de plasma previamente incubado con CU produce leucopenia, HPP e hipoxia²⁵⁻²⁸. El C3a produce contracción de la fibra lisa *in vitro*⁵¹ y el C5a tiene propiedades quimiotácticas, estando además en íntima relación con el incremento de la adhesividad

leucocitaria^{52, 53} y, por tanto, con la leucopenia de la diálisis⁴¹. Parece razonable postular, por tanto, que estas anafilotoxinas puedan ser responsables de la vasoconstricción pulmonar y el consiguiente incremento de la presión de la arteria pulmonar. Es posible que la generación de otros factores sanguíneos (generados y/o estimulados a través de los productos activados del complemento), como el tromboxano A_2 ^{25, 30-32}, desempeñen un papel relevante en la fisiopatología de este fenómeno. En este sentido se ha visto que al tratar previamente a los animales de experimentación (cuando eran expuestos a membranas de cuprofán) con un inhibidor de la ciclooxigenasa (indometacina), se inhibían tanto la HPP como la hipoxemia, sin modificarse la neutropenia²⁵. En el mismo sentido, otros trabajos^{31, 32} sugieren que los productos derivados de la activación del complemento resultantes del contacto de la sangre con el U pueden estimular *in vitro* la secreción de tromboxano desde el pulmón y otros tejidos, originando HPP.

Los resultados de nuestro estudio demuestran claramente que la interacción de la sangre con una membrana poco biocompatible, como es el CU, induce cambios en la hemodinámica pulmonar, de tal forma que a los cinco minutos de comienzo de la hemodiálisis se observa una HPP activa junto a una caída de la PaO_2 . De acuerdo con investigaciones previas, encontramos que la membrana de CU genera cambios en la microcirculación pulmonar e hipoxemia, mientras que con la membrana de AN-69 no se observan cambios en la hemodinámica pulmonar, aunque sí se produce un descenso de la PaO_2 de menor intensidad, tal y como se comentó previamente.

El aumento de las resistencias vasculares pulmonares y, por tanto, de la presión de la arteria pulmonar son drásticas en este modelo experimental en el grupo dializado con cuprofán. Estos cambios se han observado también en pacientes en hemodiálisis al utilizar este mismo tipo de membrana, llegando a presentar ocasionalmente un cuadro de fallo ventricular derecho¹⁷⁻¹⁹. 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 pueden guardar relación con la HPP y la hipoxemia, sobre todo en aquellos pacientes con un miocardio previamente afectado.

Las figuras 8 y 9 resumen lo anteriormente expuesto. En la figura 8 se observa que tanto al utilizar CU como AN-69 se produce una alteración significativa del gradiente alveolocapilar y un descenso de la PaO_2 , si bien este descenso es mayor en el grupo dializado con cuprofán, existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. En la figura 9 se repre-

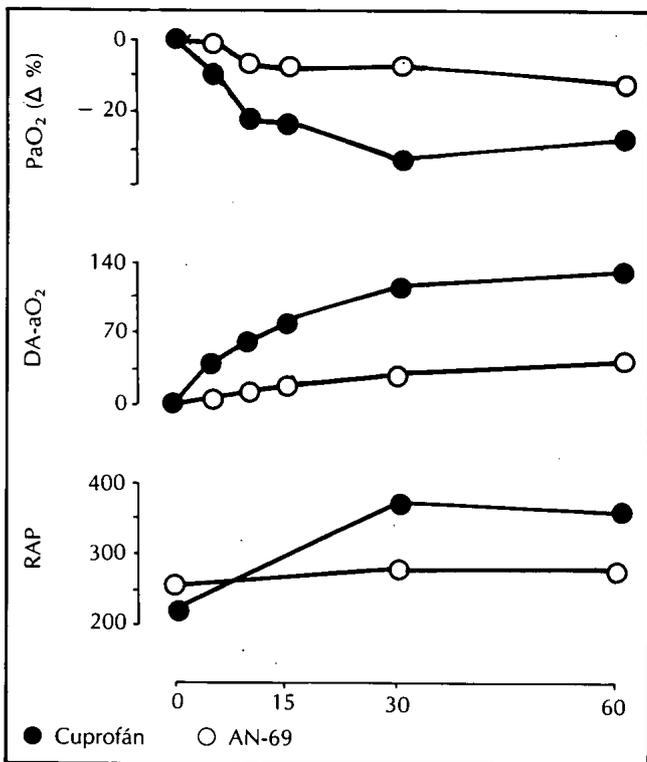


Fig. 8.—Desde los 5 minutos de la HD se produce una caída significativa de la PaO₂, independientemente de la membrana utilizada. Sin embargo, hay una diferencia significativa entre la magnitud de ambos descensos. Con ambas membranas hay un incremento significativo en la diferencia alveoloarterial de O₂ (DA-aO₂), pero las RAP y el GPC se incrementaron exclusivamente en el grupo dializado con cuprofán.

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

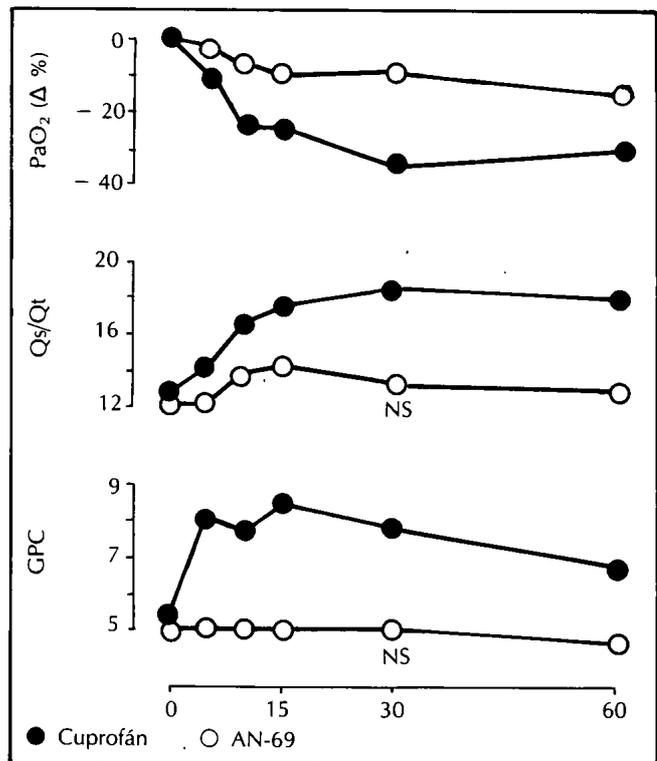


Fig. 9.—A los 5 minutos, en el grupo dializado con cuprofán se produce además un incremento del gradiente precapilar (GPC) y un trastorno en la distribución del flujo sanguíneo pulmonar, medido como un trastorno del Qs/Qt. Esta alteración, sumada al incremento de la DA-aO₂, puede justificar los niveles más bajos de PaO₂ observados con esta membrana.

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

senta cómo, por otra parte, durante la HD con CU se incrementan las resistencias pulmonares, alterándose al mismo tiempo la distribución del flujo pulmonar (Qs/Qt). Este trastorno del Qs/Qt, más el deterioro de la DA-aO₂ actuando conjuntamente, pueden justificar la diferencia de los valores de la PaO₂ encontrada entre los dos grupos.

Por tanto, de acuerdo con nuestros datos es posible postular que la hemodiálisis convencional con baño de acetato y en ausencia de hipoventilación induce un descenso de la PaO₂ mediado por una alteración de la ventilación-perfusión. Este fenómeno se magnifica cuando se utiliza una membrana poco biocompatible, como es el cuprofán. Por otra parte, la hipertensión pulmonar juega un papel importante en la disfunción pulmonar de la HD, dependiendo en gran medida del grado de biocompatibilidad de la membrana del dializador. Ambos fenómenos están asociados, jugando un papel relevante en las alteraciones pulmonares observadas durante la hemodiálisis convencional.

Bibliografía

- Garella S y Chang BS: Hemodialysis-associated hypoxemia. *Am J Nephrol* 4:273-279, 1984.
- Craddock P, Fher J, Brigha M, Kronenberg R y Jacob H: Complement and leucocyte; mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 296:769-774, 1977.
- Craddock P, Fer 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.
- Dumler F y Levin NW: Leukopenia and hypoxemia. Unrelated effects of hemodialysis. *Archs Intern Med* 139:1103-1106, 1979.
- Jacob AI, Gavellas G, Zarco R, Pérez G y Bourgoignie JJ: Leukopenia, hypoxia, and complement function with different hemodialysis membranes. *Kidney Int* 18:505-509, 1980.
- Brautbar N, Shinaberger JH, Miller JH y Nachman M: Hemodialysis hypoxemia: evaluation of mechanisms utilizing sequential ultrafiltration-dialysis. *Nephron* 26:96-99, 1980.
- Aljama P, Bird P, Ward M, Feest T, Walker W, Tanboga H, Susman M y Kerry D: Haemodialysis-induced leukopenia and activation of complement: Effects of different membranes. *Proc Europ Dialysis and Transplantation Nephrology* 15:144-153, 1978.
- De Backer WA: Verpooten GA, Borgonjon DA, Vermeire

- PA, Lins RR y De Broe ME: Hypoxemia during hemodialysis: effects of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int* 23:738-743, 1983.
9. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, Smith RT, Narins RC y Sullivan SF: Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis. *J Appl Physiol* 50:259-264, 1981.
 10. Aurigemma N, Feldman N, Gottlieb M, Ingram R, Lazarus J y Lowrie E: Arterial oxygenation during hemodialysis. *N Engl J Med* 871-873, 1977.
 11. Torrance JD, Milne FJ, Horwitz S, Zwi S y Rabkin R: changes in oxygen delivery during hemodialysis. *Clin Nephrol* 3:54-59, 1975.
 12. Sherlock J, Yoon Y, Ledwith J y Letteri J: Respiratory gas exchange during hemodialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 2:171-174, 1972.
 13. Ahmed S, Pagel M, Shen F, Vizzo J y Scribner BH: The role of hypoxemia in the expression of acetate intolerance. *Kidney Int* 19:140-143, 1987.
 14. Habte B, Carter R, Shamebo M, Weichit J y Boulton Jones JM: Dialysis induced hypoxemia. *Clin Nephrol* 18:120-125, 1982.
 15. Burns CB y Scheinhorn DJ: Hypoxemia during hemodialysis. *Archs Intern Med* 142:1350-1353, 1982.
 16. Peces Serrano R, Fernández Vega J y Alvarez Grande J: Hypoxemia during hemodialysis in patients with impairment in pulmonary function. *Nephron* 42:14-18, 1986.
 17. Key J, Nahmias M y Acchiardo S: Hypersensitivity reaction on first-time exposure to cuprophane follow fiber dialyzer. *Am J Kidney Dis* 2:664-666, 1983.
 18. Popli S, Ing TS, Daugirdas JT, Kheirbek AO, Viol G, Vilbar RM y Gandhi VC: Severe reactions to cuprophane capillary dialyzers. *Art Organs* 6:312-315, 1982.
 19. Odgen DA: New-dialyzer syndrome (letter). *N Engl J Med* 302:1262-1263, 1980.
 20. Graf H, Stummuol HK, Habes P y Kavarich J: Pathophysiology of dialysis related hypoxemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17:155-161, 1980.
 21. Sherlock J, Ledwith J y Letteri J: Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: reflex response to removal of CO₂ across a dialyzer. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:406-419, 1977.
 22. Dolan MJ, Whipp BJ, Davidson WD, Weitzman RE y Wasserman K: Hypopnea associated with acetate hemodialysis: carbon dioxide-flow-dependent ventilation. *New Engl J Med* 305:72-74, 1981.
 23. Man SOH, Uribarri J, Del Monte ML, Heneghan FH, Kee CS, Friedman EA y Carroll HJ: A mechanism of hypoxemia during hemodialysis. *Am J Nephrol* 5:336-371, 1985.
 24. Jones RH, Broadfield JB y Parsons V: Arterial hypoxemia for acute renal failure in mechanically ventilated patients: observations and mechanisms. *Clin Nephrol* 14:18-22, 1980.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Castillo D, Guerrero R, Salvatierra A, Jaraba M, Pujol J y Aljama P: Acute pulmonary hypertension during hemodialysis in an animal model. Contemporary management of renal failure. Marrakech (ABS), 1985.
 30. 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.
 31. Alfred K, Cheung, Robert L, Baranowski y Andrea L Wayman: The role of tromboxane in cuprophane-induced pulmonary hypertension. *Kidney Int* 31:1072-1079, 1987.
 32. Lindsay RM, Walker FJ, Cumming AD y Linton AL: The role of thromboane A₂ (TXA₂) in the acute pulmonary hypertension of experimental hemodialysis. Xth International Congress of nephrology. London (ABS), 1987.
 33. West JB: *Respiratory physiology*. The Williams & Wilkins Company. Baltimore, 1977.
 34. Nunn JG: *Applied Respiratory Physiology*. Butterworth & Co. Ltd. London, 1979.
 35. Cole RB y Bishop JM: Effects of varying inspired oxygen tension on alveolar-arterial O₂ tension difference in man. *J Appl Physiol* 18:1043-1045, 1963.
 36. Cole RB y Bishop JM: Variation in alveolar-arterial O₂ tension difference at high levels of alveolar O₂ tension. *J Appl Physiol* 22:685-687, 1967.
 37. Wilson RS y Pontopiddan H: Acute respiratory failure diagnostic and therapeutic criteria. *Crit Care Med* 2:293-304, 1974.
 38. Harvey RM y Enson Y: Pulmonary vascular resistance. *Adv Intern Med* 15:73-93, 1969.
 39. Sibbald MJ y Patterson NAM: Pulmonary hypertension in sepsis. *Chest* 73:583-591, 1978.
 40. Guerrero Arjona A, Guerrero Pabón R, Sancho Ruiz H, Martín Montes N, Ramos Fernández R y Alvarez García F: Hipertensión pulmonar y sepsis. *Med Intensiva* 7:7-13, 1983.
 41. 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.
 42. Hypopnea associated with acetate hemodialysis: Carbon dioxide flow-dependent ventilation. *N Engl J Med* 305:72-75, 1981.
 43. Sherlock J, Ledwith J y Letteri J: Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: Reflex response to removal of CO₂ across the dialyzer. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:406-410, 1977.
 44. Ikeda T, Hirasawa Y, Aizawa Y, Shibata A, Gejyo F y Ei K: Effect of acetate upon arterial gases. *J Dial* 3:135-141, 1979.
 45. Lianz CS y Lowenstein JM: Metabolic control of the circulation. Effects of acetate and pyruvate. *J Clin Invest* 62:1029-1038, 1978.
 46. Guyton AC: *Medical Physiology*. WB Saunders, 1970.
 47. Chenoweth DE, Cheung AK, Ward DM y Hendersoon LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Comparison of new and re-used dialyzers. *Kidney Int* 24:770-774, 1983.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Chenoweth DE, Cheung AK y Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 24:764-769, 1983.
 51. Fernández HN, Henson PM, Otani A y Hugli TE: Chemotactic response to human C3a and C5a anaphylotoxins. Evaluation of C3a and C5a leukostaxis «in vitro» and under simulated in vivo condition. *J Immunol* 120:109-115, 1978.
 52. Craddock PR, Hammerschmidt D, White JG, Dalmasso AP y Jacob HS: Complement (C5a) induced granulocyte aggregation in vitro. *J Clin Invest* 60:260-264, 1977.
 53. 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.
 54. 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.