

Leucopenia, hipoxemia y activación del complemento durante hemodiálisis y ultrafiltración

Inés Soto

Servicio de Nefrología. Hospital Provincial. (MADRID)

INTRODUCCION

Desde la primera descripción por Kaplow en 1968, se sabe que la membrana de cuprophán produce en los primeros minutos de la hemodiálisis una leucopenia transitoria fundamentalmente a expensas de los neutrófilos.

Este fenómeno se relacionó con una activación del sistema del complemento, a raíz de los experimentos de Craddock, que en 1965 demostró que la infusión de plasma incubado in vitro con membrana de cuprophán, producía una activación del complemento por la vía alterna y leucopenia periférica. Esta leucopenia sería consecuencia del secuestro vascular periférico de leucocitos, que condicionaría a nivel pulmonar una disminución respiratoria aguda e hipoxemia. De esta forma los tres fenómenos que aparecen precozmente en hemodiálisis: hipoxemia, leucopenia y activación del complemento, estarían interrelacionados y

se desencadenarían a partir de la interacción entre la sangre y la membrana de diálisis.

El hecho de que otras membranas de diálisis distintas al cuprophán como polisulfona o poliacrilonitrilo no induzcan leucopenia, pero sí activación del complemento ha cuestionado la hipótesis anterior. Por otra parte en un trabajo previo realizado en nuestra Unidad, hemos encontrado disminución de la presión parcial de oxígeno en nuestros enfermos en hemodiálisis, únicamente cuando se utilizaba acetato en el líquido de diálisis, hipoxemia que no aparecía durante hemodiálisis con bicarbonato, independientemente de la membrana utilizada.

Estos hechos nos decidieron a estudiar estos tres fenómenos y su posible interrelación.

MATERIAL Y METODOS

Se diseñaron dos protocolos de estudio:

Protocolo I:

Estudiamos 8 pacientes con insuficiencia renal terminal, en tratamiento con hemodiálisis periódica, los cuales fueron dializados secuencialmente, con un intervalo de 42 a 72 horas, en sesiones sucesivas con:

- 1.- Hemodiálisis durante 4 horas con dializador de cuprophán (ALT-100) y líquido de diálisis con acetato (39 mEq/l.).
- 2.- Hemodiálisis durante 4 horas con la misma membrana de cuprophán (ALT-100) y líquido de diálisis con bicarbonato (35 mEq/l.).
- 3.- Hemodiálisis durante 4 horas con dializador de poliacrilonitrilo (AN-69, 1,03 m²) y baño con acetato en un sistema cerrado (Rhodial 75).
- 4.- Hemofiltración utilizando 20 litros de líquido de reposición que contenían 38 mEq/l. de acetato, en un sistema post-dilución, utilizando

membrana de triacetato de celulosa (Sartorius haemofilter 0,6 m²).

5.- Se obtuvieron muestras de sangre para recuento periférico de leucocitos (Coulter-S) y presión parcial de oxígeno (pO₂) mediante un autoanализador de gases Tecnicón, a los 0, 15, 60, 120, 180 y 240 minutos. Así mismo de estas muestras de sangre se separó suero para posterior determinación del complemento sérico:

- El C₃, C₄ y factor B se determinó mediante inmunodifusión radial.
- El complemento hemolítico total se determino por dos métodos:
 - CH₅₀ mediante inmunoanálisis.
 - CH₁₀₀ por difusión radial.
- La actividad de la vía alterna (AP) se determinó mediante el método Quantiplate por difusión en el gel de Agar-EGTA.

Protocolo II:

Otros 12 pacientes estables en hemodiálisis fueron sometidos a ultrafiltración diálisis-secuencial, para ello se les realizó:

- Una hora de ultrafiltración, seguida de 3 horas de hemodiálisis en todos los casos.
- En 6 casos se utilizó membrana de poliacrilonitrilo (AN-69) y en los otros 6 membrana de cuprophan (ALT-100).
- En ambos grupos se utilizó máquina de diálisis monitral y baño de acetato (39 mEq/l.).

En estos pacientes se obtuvieron, igualmente, muestras de sangre al comienzo, a los 15, 30 y 60 minutos de ultrafiltración y a los 15, 30 y 60 minutos después de la conexión del líquido de diálisis, para la determinación de los mismos parámetros que el protocolo I.

Tanto en el protocolo I como en el protocolo II el acceso para la circulación extracorpórea fue obtenido mediante fístula arterio-venosa interna

y se utilizó heparina como anticoagulante. No se han reutilizado dializadores en ningún caso.

Los datos se expresan como valores medios \pm error Standard de la media (E.S.M.). Empleamos la t de «Student» para datos pareados en el análisis estadístico, considerándose significativa una «p» inferior a 0,05.

RESULTADOS

Protocolo I

La figura 1 muestra la caída media como porcentaje de las cifras prediálisis, en el recuento de leucocitos y los niveles del complemento total a los 15 minutos de cada esquema de diálisis. En hemodiálisis utilizando membrana de cuprophan, tanto con acetato como con bicarbonato, puede observarse una marcada leucopenia y un descenso similar del complemento total.

vos en las cifras de CH₅₀ aunque asocia un similar y discreto descenso en los leucocitos.

Durante hemodiálisis con acetato y membrana de cuprophan se observó, así mismo, a los 15 minutos del comienzo, un significativo descenso en relación a las cifras prediálisis, del complemento total, C₃, factor B y vía alterna, sin variaciones significativas de C₄ (figura 2).

Un similar descenso en los niveles del complemento se evidenció en hemodiálisis con membrana de cuprophan y líquido de diálisis con bicarbonato (figura 3) y en hemofiltración utilizando una membrana de triacetato de celulosa (figura 4). En hemodiálisis con membrana de poliacrilonitrilo la caída de los niveles del complemento fue marcadamente significativa, excepto el C₄ (figura 5). Sin embargo, la ultrafiltración con membrana de poliacrilonitrilo, no produce un descenso significativo

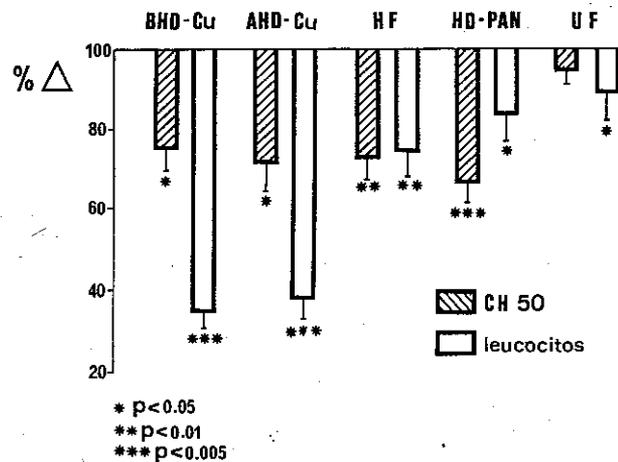


FIG. 1

La hemofiltración con membrana de triacetato de celulosa produce menor leucopenia, asociada a un descenso similar de las cifras del complemento y existe una clara disociación de estos dos fenómenos durante hemodiálisis con membrana de poliacrilonitrilo en la que ocurre mínima leucopenia a pesar de una significativa caída en las cifras prediálisis de CH₅₀. La ultrafiltración aislada con membrana de poliacrilonitrilo, no produce cambios significati-

en ninguno de los factores del complemento (figura 6), todas estas variaciones en los niveles del complemento fueron patógenas y reversibles a lo largo de las 2 primeras horas de cada procedimiento (figura 2-6).

La figura 7 representa las variaciones del complemento total, recuento periférico de leucocitos y presión arterial de oxígeno, comparativamente en la hemodiálisis con acetato o

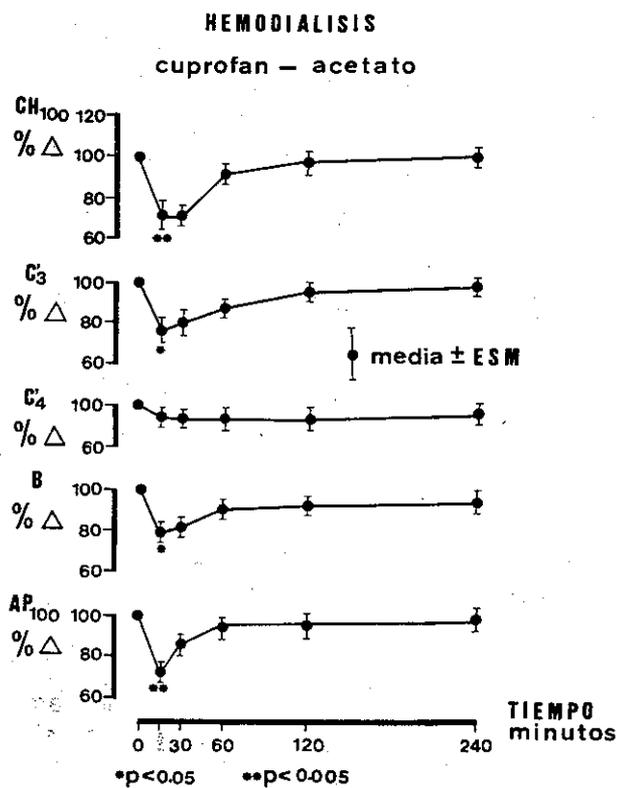


Fig. 2

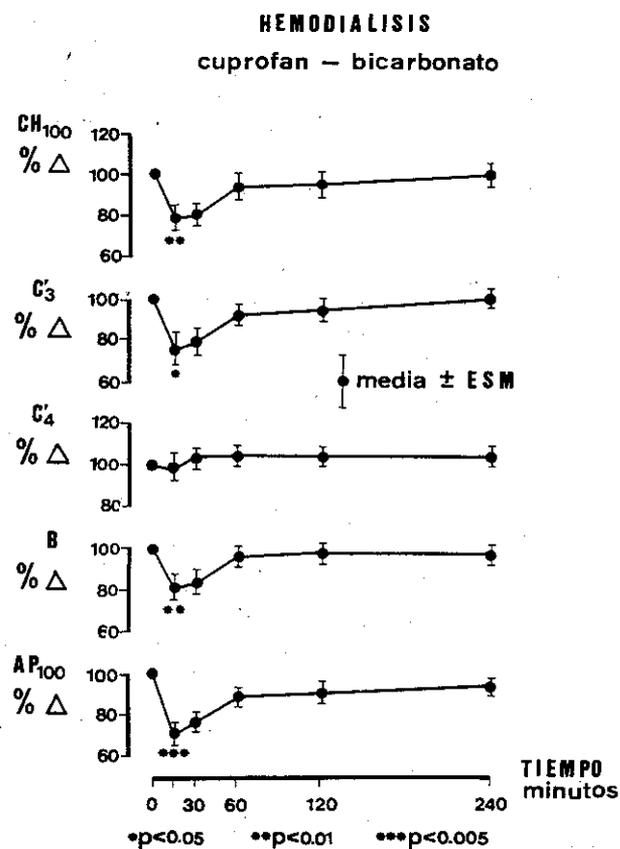


Fig. 3

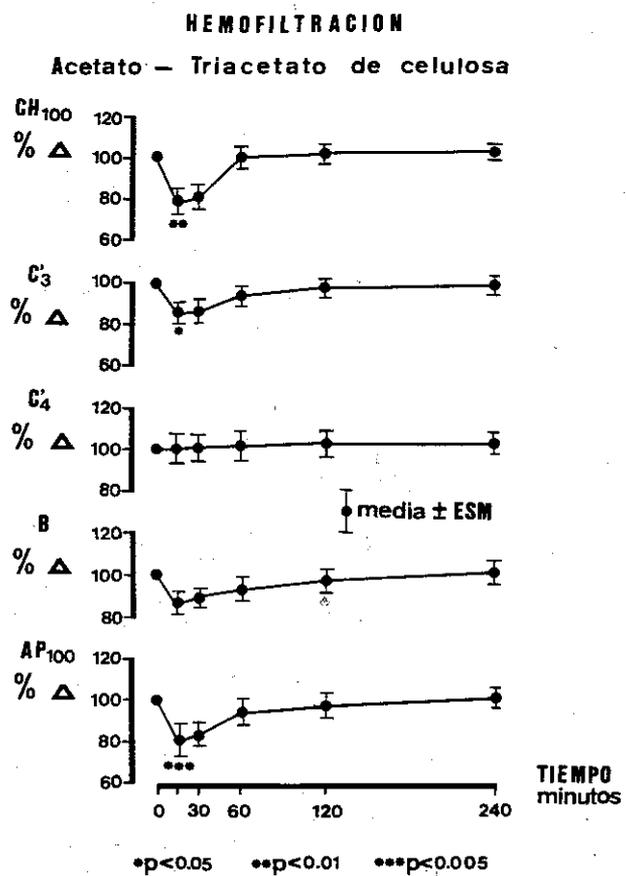


Fig. 4

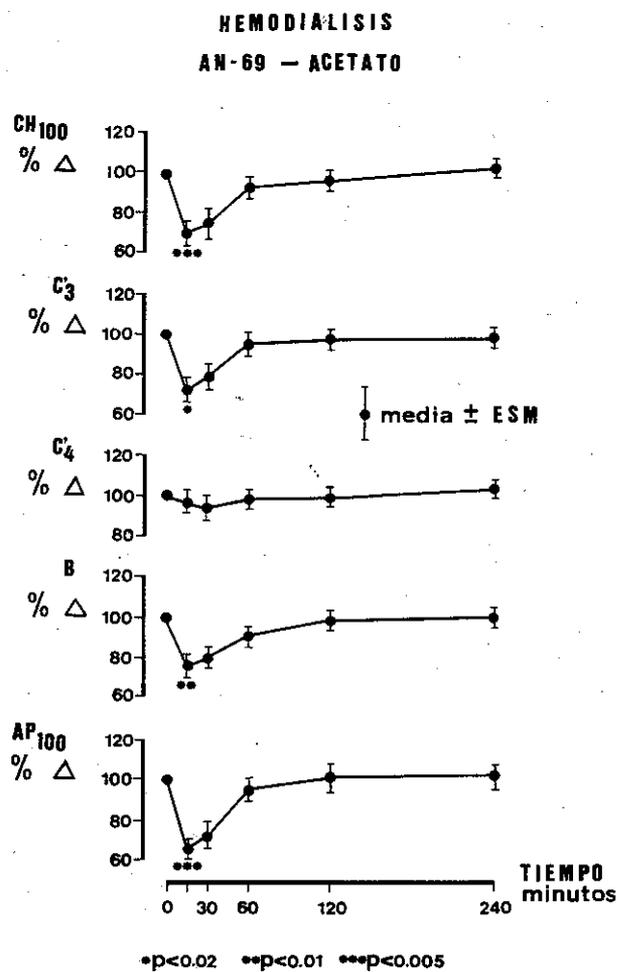


Fig. 5

ULTRAFILTRACION - AN 69

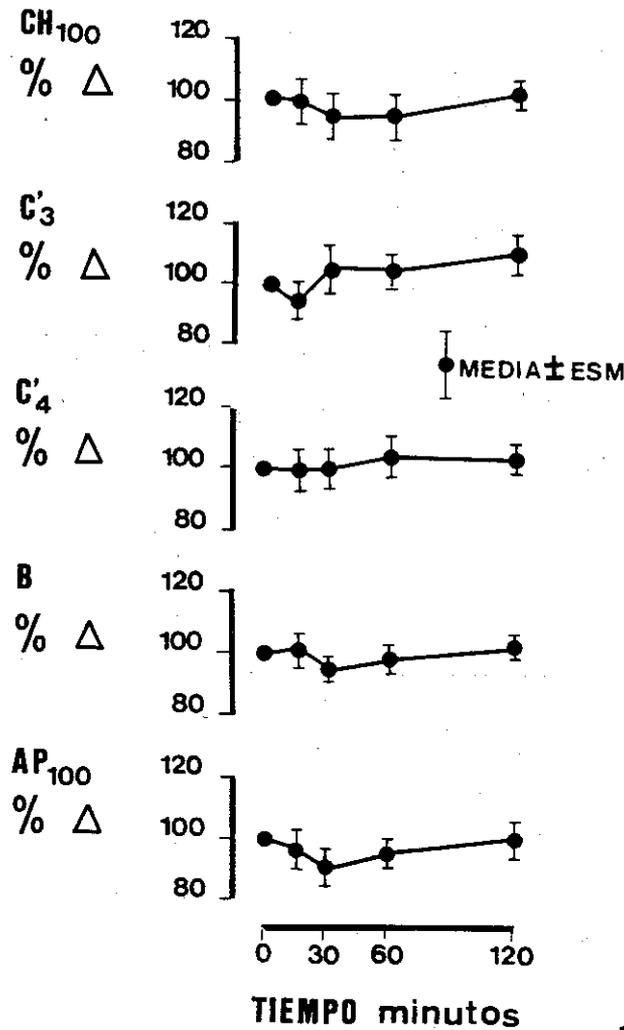


Fig. 6

bicarbonato. Puede observarse en ambos procedimientos una leucopenia y descenso del complemento total y descenso. Sin embargo, únicamente aparece hipoxemia durante hemodiálisis con acetato en la cual descendiendo la PO₂ progresivamente durante las dos primeras horas del procedimiento.

Comparando la ultrafiltración y hemodiálisis con membrana de poliacrilonitrilo puede observarse igualmente que únicamente aparece hipoxemia cuando se utiliza líquido de diálisis, a pesar de que en ambos procedimientos ocurre un descenso similar en la cifra leucocitaria (figura 8).

Durante hemofiltración con membrana de triacetato de celulosa y utilizando un líquido de reposición que contenía acetato, la caída en el recuento leucocitario fue menos manifiesta, y aun cuando parece que existe una tendencia a la disminución de la PO₂ durante la primera hora de hemofiltración, esta disminución no es significativa (figura 9).

Protocolo II

Los datos obtenidos durante ultrafiltración diálisis-secuencial confirman que durante los 15 primeros minutos de ultrafiltración, la membrana de poliacrilonitrilo produce discreta leucopenia que se resuelve a lo largo de la primera hora de ultrafiltra-

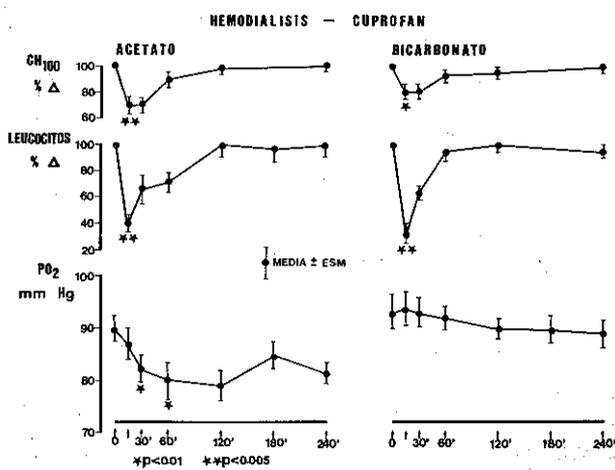


Fig. 7

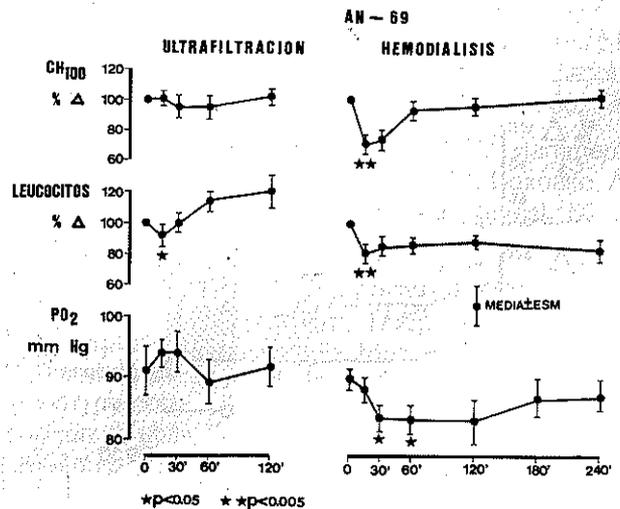
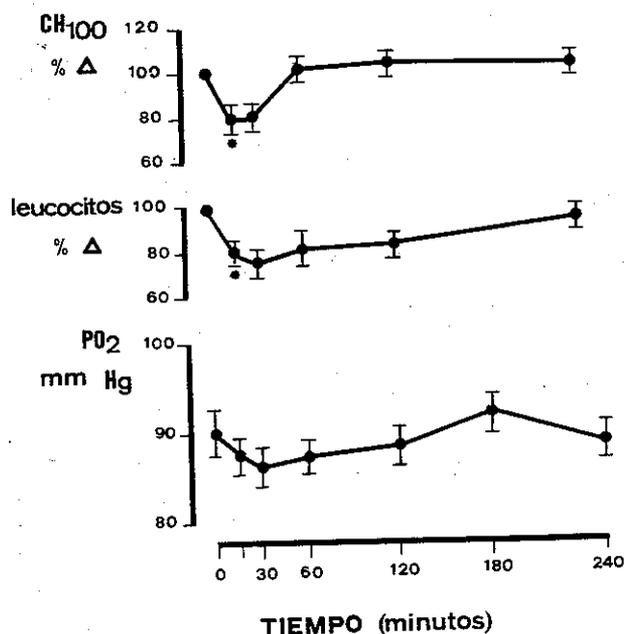


Fig. 8

ción y posteriormente no se observan cambios significativos en el recuento de leucocitos durante las tres horas siguientes de hemodiálisis. Las cifras de PO_2 que aumentan durante ultrafiltración caen significativamente a 15 minutos de comenzar la hemodiálisis. Sin embargo, las variaciones del complemento total y del C_3 no fueron significativas durante la hora de ultrafiltración, pero la conexión del líquido de diálisis produjo un marcado descenso del CH_{100} y C_3 a los 15 minutos de iniciar la hemodiálisis. Las variaciones del factor B no son significativas y aunque existe un descenso significativo de la vía alterna durante ultrafiltración, el descenso fue más evidente al conectar el líquido de diálisis (figura 10).

Datos similares fueron obtenidos durante la ultrafiltración diálisis-secuencial con membrana de cupro-

HEMOFILTRACION Triacetato de celulosa - Acetato



*p<0.01

Fig.9

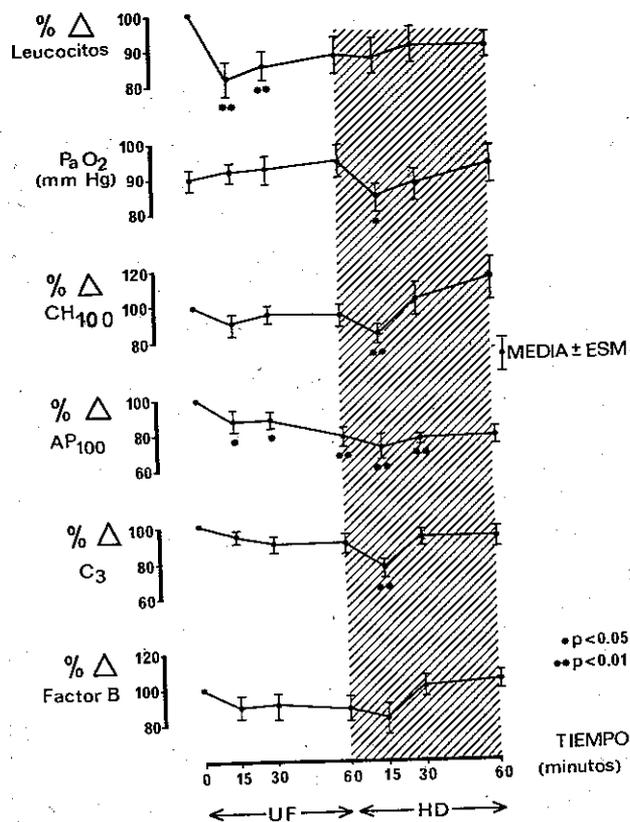


Fig.10

phan, excepto en la cifra leucocitaria, en la que se produjo un significativo descenso durante los primeros 15 minutos de ultrafiltración (figura 11).

No encontramos una explicación clara que justifique la menor activación del complemento durante ultrafiltración. Este hecho pudiera ser consecuencia de la incapacidad de la membrana para activar el complemento en ausencia del líquido de diálisis. Es conocido que durante ultrafiltración, la membrana se recubre de una capa de proteínas que puede bloquear la capacidad de activar el complemento, lo que pudiera justificar el hecho de que la reutilización del dializador mejore la biocompatibilidad, como se ha demostrado, posiblemente a través de un mecanismo similar. La explicación de este fenómeno sin embargo, se complica por el hecho de la activación del complemento durante hemofiltración, proceso de ultrafiltración masiva. La activación del complemento en hemofiltración utilizando mem-

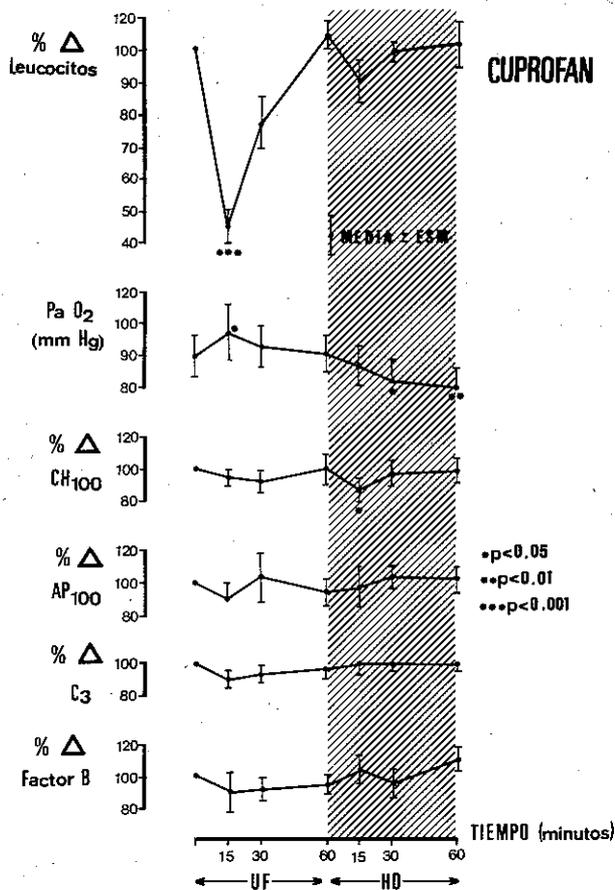


Fig. 11

brana de acetato de celulosa, pudiera justificar por diferentes propiedades de la membrana utilizada y por otra parte, durante hemofiltración el flujo de sangre para obtener una ultrafiltración masiva (5 litros/hora) fue significativamente más elevada que el flujo sanguíneo durante ultrafiltración aislada, lo que pudiera igualmente reducir la captación de proteínas por la membrana y afectar la capacidad de activar el complemento.

CONCLUSIONES

1.- La hemodilísis, ultrafiltración y hemofiltración, inducen leucopenia en los primeros 15 minutos del procedimiento, recuperándose posteriormente. El grado de leucopenia depende de la membrana utilizada, es máximo con cuprophan, modera-

do con triacetato de celulosa y menor con poliacrilonitrilo, y no parece depender del procedimiento empleado.

2.- Simultáneamente en los primeros 15 minutos aparece una activación del sistema del complemento, por la vía alterna, de intensidad similar tanto con membrana de poliacrilonitrilo como de cuprophan. La hemofiltración con membrana de triacetato de celulosa se acompaña, igualmente, de una activación precoz del sistema del complemento. Sin embargo, este fenómeno no se observa en ultrafiltración con membrana de poliacrilonitrilo.

3.- La disminución en la presión parcial de oxígeno ocurre en la primera hora de hemodilísis o hemofiltración, únicamente cuando se utiliza acetato como alcalinizante y no

aparece en hemodilísis con bicarbonato, ni en ultrafiltración, a pesar de existir leucopenia.

4.- Por lo tanto la leucopenia, la hipoxia y la activación del sistema del complemento, son fenómenos que aparecen simultáneamente en la primera hora de hemodilísis y que parecen independientes: La leucopenia depende de la membrana utilizada y no de la activación del complemento, ya que no existe relación en la intensidad de ambos fenómenos.

La activación del sistema del complemento no depende exclusivamente de la membrana empleada, ya que con membrana de poliacrilonitrilo desciende el complemento únicamente en hemodilísis y no en ultrafiltración, lo que sugiere influencia del líquido de diálisis sobre la biocompatibilidad de la membrana.

La disminución de la PO_2 pudiera estar en relación con la utilización de acetato como alcalinizante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Craddock, P.P.; P.R., J.; Brigham, K.L.; Kronenberg, R.; Jacob, H. S.: New. Engl. J. Med., 296: 769-774, 1977.
- 2.- Brugaker, L.H.; Holph, K.D.: Blood., 38: 623-631, 1971.
- 3.- Toren, M.; Goffinet, J.A.; Karpow, L.S.: Blood., 36: 337-340, 1970.
- 4.- Craddock, P.R.; Fehr, J.; Dalmaso, A.P.; Brigham, K.L.; Jacob, H. S.: J. Clin. Invest. 59: 879-888, 1977.
- 5.- Craddock, P.R.; Hammerschmidt, D.; White, J.G.; Dalmaso, A.P.; Jacob, H.S.: J. Clin. Invest., 60: 260-264, 1977.
- 6.- Henderson, L.W.; Miller, M.E.; Hamilton, R.W.; Norman, M.E.: J. Lab. Clin. Med. 85, 191-197, 1975.
- 7.- Aljama, P.; Bird, P.A.E.; Ward, M.K.; Feest, T.G.; Walker, W.; Tanboga, H.; Ssussman, M.; Kerr, D.N.S.:

Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc., 15: 144-153, 1978.

8.- Bogue, B.A.; Butruilla, Y.; Ebert, C.; Gagneus, S.A.; Strom, J.: Proc. Dial. Transpl. For. pp. 170-175, 1977.

9.- Dumler, F.; Levin, N.W.: Arch. Intern. Med., 139: 1.103-1.106, 1979.

10.- Aurigemma, N.M.; Felman, N.T.; Gottlieb, M.; Ingram, R.H.; Lazarus, J.M.; Lowrie, E.G.: New. Engl. J. Med., 297: 871-873, 1977.

11.- Resano, M.; Junco, E.; Luño, J.; Olivas, E.; Valderrabano, F.: Abst. 8th. International Congress of Nephrology, p. 10, 1981.

12.- Henderson, L.W.; In drukker, W.; Parsons, F.M.; Maher, J.F.: Eds. Replacement of Renal Fuction by dialysis. The Hague: Nijhoff, pp. 135-154, 1978.

13.- Sargent, J.A.; Gotch, F.A.: Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 2: 61-72, 1979.