

Hipoxemia y leucopenia. Efectos independientes de la hemodiálisis convencional

P. ALJAMA, M. SERRANO, L. GONZALEZ-BURDIEL, E. MORENO, J. FERNANDEZ, J. GOMEZ, R. PEREZ, A. MARTIN-MALO y R. SANZ.

Ciudad Sanitaria «Reina Sofía». Córdoba.

RESUMEN

Hipoxemia y leucopenia ocurren durante la hemodiálisis convencional. Ya que la leucopenia resulta de la marginación pulmonar de neutrófilos, ambos fenómenos han sido relacionados. Nosotros hemos evaluado el papel patogénico particular de la membrana de diálisis, leucocitos, líquido de diálisis y vías aéreas pulmonares en la inducción de hipoxemia. Durante la diálisis con dializadores de cuprofán se observó hipoxemia y leucopenia significativas; pero al utilizar dializadores de poliacrilonitrilo se objetivó el mismo grado de hipoxemia sin cambios en la cifra de leucocitos. Durante la ultrafiltración aislada, excluyendo la influencia del líquido de diálisis, no se encontró hipoxemia pero sí leucopenia de la misma magnitud que durante la diálisis. Sólo durante la hemodiálisis se demostraron unas amplias diferencias de $p\text{CO}_2$ entre la línea arterial y venosa. En ningún caso se detectaron cambios del flujo meso-espирatorio durante estos procedimientos. En conjunto nuestros datos sugieren que la hipoxemia es dependiente del líquido de diálisis, mientras que la leucopenia está en relación con la naturaleza de la membrana. Por otro lado, van en favor de la hipótesis de que la hipoxemia es mediada por un mecanismo de hipoventilación alveolar funcional, sin necesidad de invocar lesión orgánica pulmonar debida a la marginación leucocitaria. El aumento del consumo de CO_2 durante la hemodiálisis, junto con las pérdidas del mismo a través del dializador, podrían ser sus determinantes.

Palabras clave: Hemodiálisis, hipoxemia, leucopenia, ultrafiltración, cuprofán, poliacrilonitrilo.

SUMMARY

Hypoxemia and leucopenia occur during conventional hemodialysis. Because leucopenia results from pulmonary sequestration of neutrophils, both phenomena have been related. We have evaluated the role of dialysis membrane, leucocytes, dialysate and small pulmonary airways in the development of hypoxemia. Studies were undertaken during hemodialysis and ultrafiltration with two kinds of dialyzers of different membranes. Hemodialysis with cuprophane dialyzers induced both hypoxemia and leucopenia; with polyacrylonitrile dialyzers, hypoxemia still occurred but without leucopenia. Isolate ultrafiltration, excluding the influence of dialysate, produced no hypoxemia but identical changes in leucocytes as hemodialysis. Although arterial $p\text{CO}_2$ remained constant, there was significant arteriovenous differences of $p\text{CO}_2$ during hemodialysis. No changes in Maximal-Mid-Espiratory Flow were demonstrated throughout the procedures. Our data suggest that hypoxemia is related to dialysate whereas leucopenia is dependent on the type of dialysis membrane used. In addition their favor alveolar hypoventilation as the main mechanism of hypoxemia, with no need to implicate airways dysfunction due to pulmonary leucostasis. An increase in CO_2 consumption during hemodialysis and the loss of CO_2 via the dialyzer could be its major determinants.

INTRODUCCION

Es bien conocido que durante la hemodiálisis se produce un descenso de la presión parcial de oxí-

geno ($p\text{O}_2$) en la sangre arterial^{1,2}. Sin embargo existe gran controversia actual en lo referente a establecer su mecanismo patogénico. La mayoría de los pacientes no muestran problemas cardiorespiratorios

obvios durante la hemodiálisis, pero aquellos con antecedentes de disfunción cardiopulmonar pueden, eventualmente, presentar disnea paroxística³, arritmias, dolor precordial, hipotensión e incluso infarto agudo de miocardio durante los primeros momentos de hemodiálisis⁴, los cuales posiblemente estén en relación con el descenso de la pO₂.

BISCHEL y cols.⁵ describieron una pequeña caída de la pO₂ al final de la diálisis y concluyeron que era debida a la microembolización pulmonar por agregados de fibrina formados en el dializador. Otros autores demostraron la existencia de modificaciones de la relación ventilación/perfusión pulmonar, debidas a alteraciones orgánicas inducidas por la propia diálisis⁶. Por otro lado TOLCHIN⁷ haciendo balances de presión parcial de anhídrido carbónico (pCO₂), pudo constatar que se produce una pérdida importante de CO₂ de la sangre al líquido de diálisis: ello induciría hipoventilación pulmonar refleja y consecuentemente hipoxemia.

La leucopenia que se observa durante la hemodiálisis, se debe a una marginación de neutrófilos en los vasos sanguíneos pulmonares^{8,9}. Esta leucopenia se observa sistemáticamente de forma paralela a la hipoxemia. De ahí que CRADDOCK y cols.¹⁰ establecieron una relación causa-efecto entre ambos fenómenos, a través de un mecanismo de activación del complemento sérico. Aunque esta teoría ha sido seriamente cuestionada en trabajos posteriores^{11,12} muy recientemente GRAF y cols.¹³ vuelven a insistir en la importancia de la agregación leucocitaria pulmonar en la patogenia de la hipoxemia inducida por hemodiálisis.

Ante la posibilidad de que el mecanismo responsable de la hipoxemia fuese de origen multifactorial, este trabajo fue diseñado para considerar por separado las influencias y los efectos particulares de la membrana de diálisis, leucocitos, líquido dializante y función pulmonar, en un intento de contribuir al estudio de la hipoxemia y leucopenia observadas durante la hemodiálisis.

MATERIAL Y METODOS

Se consideraron 4 grupos de 10 enfermos con insuficiencia renal crónica terminal sometidos a hemodiálisis periódicas. Ninguno de ellos presentaba complicaciones cardiopulmonares ni estaba en tratamiento con drogas potencialmente leucopenizantes en el momento del estudio.

Dos grupos fueron estudiados durante la hemodiálisis convencional de 4 horas de duración con un líquido de diálisis conteniendo 37 mEq/l de acetato. En uno de estos grupos se utilizaron dializadores de membrana de cuprofan de 1 m² de superficie (Gambro Lundia), mientras que en el otro se usaron dializadores de membrana de poliacrilonitrilo (AN 69; RP 6).

Los otros dos grupos restantes fueron estudiados durante ultrafiltración aislada sin diálisis de 1 hora de duración, con presión negativa en el compartimiento de dializado y utili-

zando dializadores de cuprofan o poliacrilonitrilo respectivamente, como en el caso anterior.

Se tomaron muestras de la línea arterial a 0, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos del comienzo de la sesión, más una muestra adicional a los 240 minutos cuando se trataba de enfermos en diálisis. En dichas muestras, obtenidas con jeringas previamente heparinizadas y refrigeradas a 4° C, se determinaron la pO₂ y la pCO₂ utilizando el analizador de gases Radiometer ABL-2 (Instrumentation Laboratory, Lexington), el cual fue calibrado antes de cada uso y verificada su reproducibilidad con soluciones patrones comerciales (Blood Gas Analyzer Systems Control, Morris Plains). Alicuotas de estas muestras fueron vertidas en tubos conteniendo E.D.T.A. para la determinación del número total de leucocitos (Coulter «S»).

Ocasionalmente, y de forma simultánea a las tomas de muestras arteriales, se extrajo sangre de la línea venosa, líquido de diálisis a la entrada y salida de dializado, así como líquido de ultrafiltrado en estrictas condiciones anaeróbicas, para análisis de pO₂ y pCO₂. Con ello se pretendía establecer la magnitud del gradiente de presión parcial de estos gases entre la sangre y el líquido de diálisis o líquido de ultrafiltrado. Se realizaron 42 de los mencionados estudios de gradientes durante la hemodiálisis y 37 durante las ultrafiltraciones.

Se eligieron los 5 pacientes más colaboradores de cada uno de los 4 grupos para el estudio del flujo meso-espирatorio, como parámetro de la función de las vías aéreas pulmonares de pequeño calibre, lo cual fue realizado, a los tiempos antes mencionados, mediante el registro gráfico de la capacidad vital. Se utilizó el espirómetro Vitalograph, estimándose el flujo 25/75 correspondiente a la zona del volumen espiratorio máximo, recogido en el papel del inscriptor. Los valores obtenidos fueron corregidos según la edad, sexo y altura de los enfermos con el auxilio de tablas normalizadas (Vitalograph Ltd., Buckingham).

Debido al amplio rango de normalidad y a las grandes diferencias individuales de los recuentos leucocitarios y valores del flujo meso-espирatorio, los resultados de estos parámetros se expresarán en porcentajes de cambio respecto al valor inicial prediálisis (0 minutos). Para establecer el nivel de significación estadística de la diferencia de las medidas se utilizó el test de Student para observaciones relacionadas o no relacionadas, según los casos.

RESULTADOS

1. Hemodiálisis

Con ambos tipos de membranas estudiadas se observó un descenso similar de la pO₂ arterial, que fue máximo a los 30 minutos ($p < 0,005$). Con dializadores de cuprofan la pO₂ varió desde un valor inicial de $88,2 \pm 5,6$ mm Hg (media \pm error *standard*) a $67 \pm 5,3$ mm Hg. a dicho tiempo. Los dializadores de poliacrilonitrilo provocaron una disminución de la pO₂ no significativamente diferente a la anterior, desde $90,1 \pm 4,2$ mm Hg. al inicio a $69,4 \pm 4,2$ mm Hg. a los 30 minutos. Sin embargo, sólo hubo leucopenia al utilizar membranas de cuprofan, la cual fue máxima a los 15 minutos, siendo de $40,1 \pm 4,0$ % del valor inicial ($p < 0,001$). Con dializadores de poliacrilonitrilo este valor fue sólo de $94,5 \pm 2,4$ % del valor inicial (no significativo). La pCO₂ en la sangre arterial per-

manejió constante sin modificaciones ostensibles durante toda la sesi3n de hemodiálisis (Figuras 1 y 2).

Los estudios de gradientes de pO₂ y pCO₂ demostraron una peque1a transferencia de O₂ del lquido de diálisis a la sangre. Por el contrario, la pCO₂ fue uniformemente inferior en la lnea venosa respecto a la arterial; sugiriendo que existe una transferencia importante de CO₂ de la sangre del enfermo al lquido de diálisis (p < 0,001). Estos hallazgos estuvieron en correspondencia con las cifras de pO₂ y pCO₂ obtenidas a la entrada y salida del lquido de diálisis respectivamente (Tabla I). No se encontraron diferencias significativas de estos gradientes con los dos tipos de membranas estudiadas, de ah que se consideren conjuntamente.

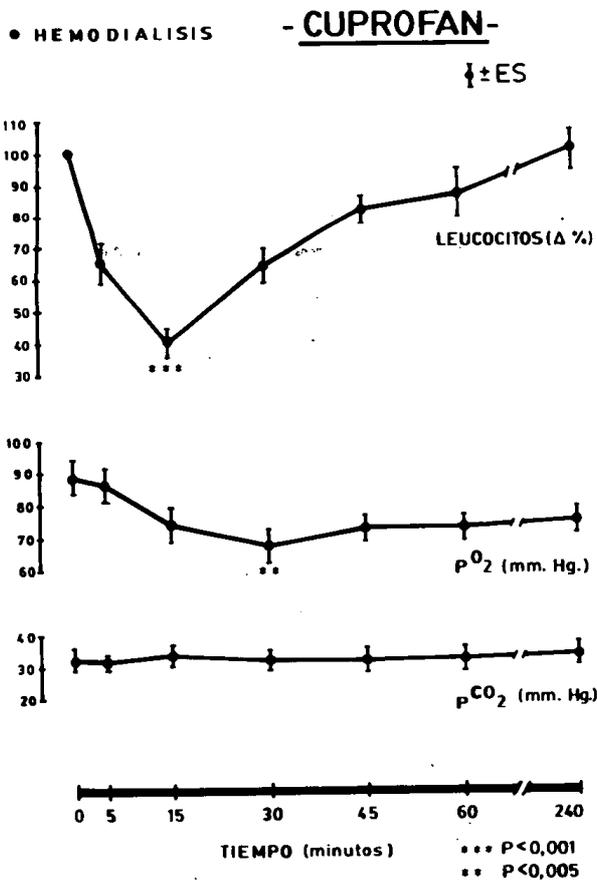


Fig. 1

Recuento de leucocitos, pO₂ y pCO₂ durante la hemodiálisis con dializadores de membrana de cuprofan.

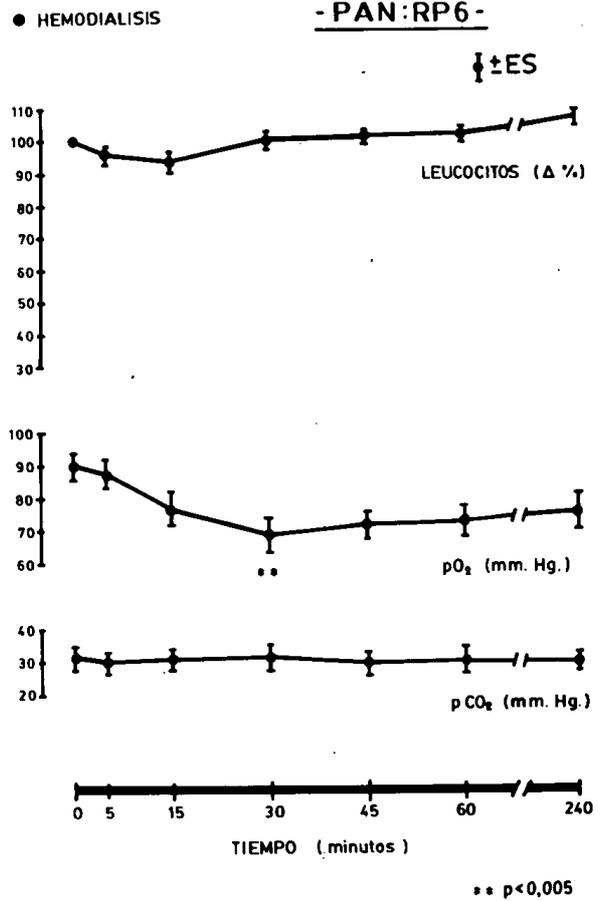


Fig. 2

Recuento de leucocitos, pO₂ y pCO₂ durante la hemodiálisis con dializadores de membrana de poliacrilonitrilo.

2. Ultrafiltraci3n

No se observaron cambios significativos de la pO₂ arterial en ninguno de los dos grupos de enfermos estudiados, permaneciendo constante. Pero la cifra de leucocitos se modific3 de la misma manera que durante la hemodiálisis. Cuando se utilizaron dializadores de cuprofan, los leucocitos descendieron a 37,8 ± 3,8 % del valor inicial (p < 0,001) a los 15 minutos de iniciada la ultrafiltraci3n; y s3lo a 93,4 ± 3,0 % (no significativo) cuando se usaron dializadores de poliacrilonitrilo (Figuras 3 y 4). Estos cambios no fueron estadisticamente diferentes de los observados durante la hemodiálisis.

No existieron diferencias arteriovenosas significativas de pO₂, tampoco de pCO₂ y cuando estos pa-

TABLA I

DIFERENCIAS ARTERIOVENOSAS Y GRADIENTES ENTRADA/SALIDA EN EL LIQUIDO DE DIALISIS DE pO₂ Y pCO₂ DURANTE LAS HEMODIALISIS (MEDIA ± ERROR STANDARD)

	Lnea arterial	Lnea venosa	Entrada dializado	Salida dializado	n
pO ₂ (mm Hg.)	78,9 ± 6,5	91,7 ± 7,8 *	140,2 ± 13,3	131,7 ± 7,5 *	42
pCO ₂ (mm Hg.)	30,4 ± 2,3	17,3 ± 3,0 *	6,8 ± 1,6	15,2 ± 2,6 *	42

* p < 0,001

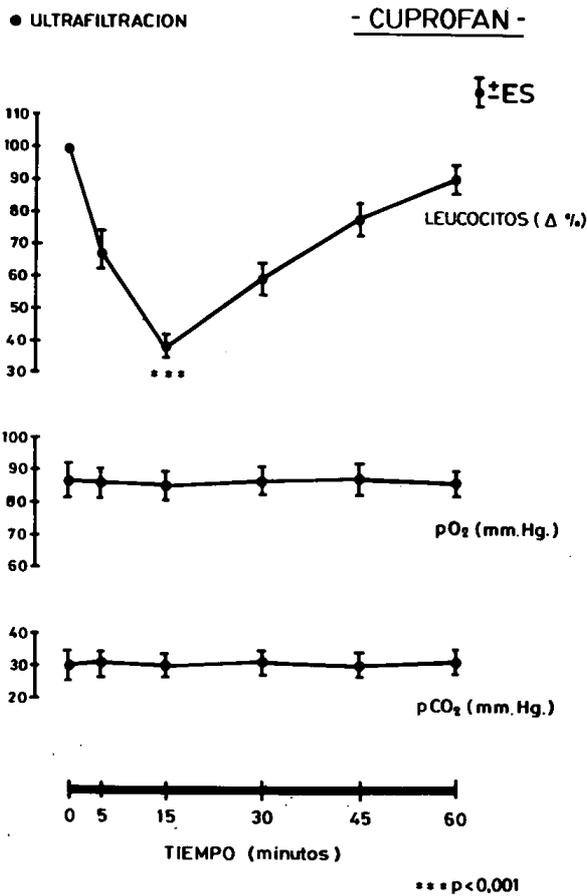


Fig. 3

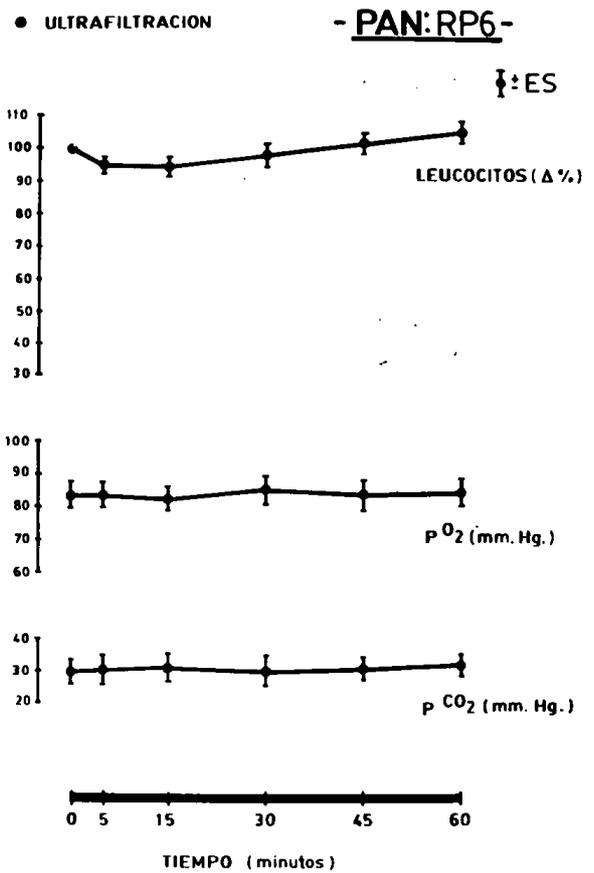


Fig. 4

Recuento de leucocitos, pO₂ y pCO₂ durante la ultrafiltración con dializadores de membrana de cuprofan.

Recuento de leucocitos, pO₂ y pCO₂ durante la ultrafiltración con dializadores de membrana de poliacrilonitrilo.

rámetros obtenidos en el líquido de ultrafiltrado fueron comparados con los anteriores, tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas. Lo cual demuestra que durante la ultrafiltración aislada no existe hipoxemia, tampoco gradiente de presión parcial de estos gases entre ambas líneas sanguíneas y el líquido de ultrafiltrado (Tabla II).

tración, indicando con ello que durante la hemodiálisis no se producen modificaciones, clínicamente demostrables, de la permeabilidad y resistencia de las pequeñas vías aéreas pulmonares (Figura 5).

3. Flujo meso-espирatorio

Todos los pacientes presentaban valores iniciales dentro del rango de normalidad. Sin embargo, aquellos enfermos que ostentaban signos clínicos de sobrecarga de líquidos tendían a presentar cifras en el límite inferior de la normalidad. En cualquier caso no se objetivaron cambios significativos durante la hemodiálisis ni tampoco durante la ultrafil-

tración, indicando con ello que durante la hemodiálisis se produce una depresión acusada de la pO₂ arterial. El fenómeno parece que no está en relación con el tipo de membrana de diálisis utilizado, ya que con dializadores de cuprofan hemos observado el mismo grado de hipoxemia que con los de poliacrilonitrilo. En contraste, durante la ultrafiltración aislada, usando las mismas membranas, en ningún caso se objetivaron cambios de la pO₂. Ello,

DISCUSION

TABLA II

DIFERENCIAS ARTERIOVENOSAS DE pO₂ y pCO₂ ASI COMO ESTOS VALORES OBTENIDOS EN EL LIQUIDO DE ULTRAFILTRADO DURANTE LAS ULTRAFILTRACIONES (MEDIA ± ERROR STANDARD)

	Línea arterial	Línea venosa	Líquido ultrafiltrado	n
pO ₂ (mm Hg.)	89,1 ± 6,4	85,0 ± 5,2	82,4 ± 8,3	37
pCO ₂ (mm Hg.)	31,3 ± 4,1	32,5 ± 3,8	27,1 ± 6,2	37

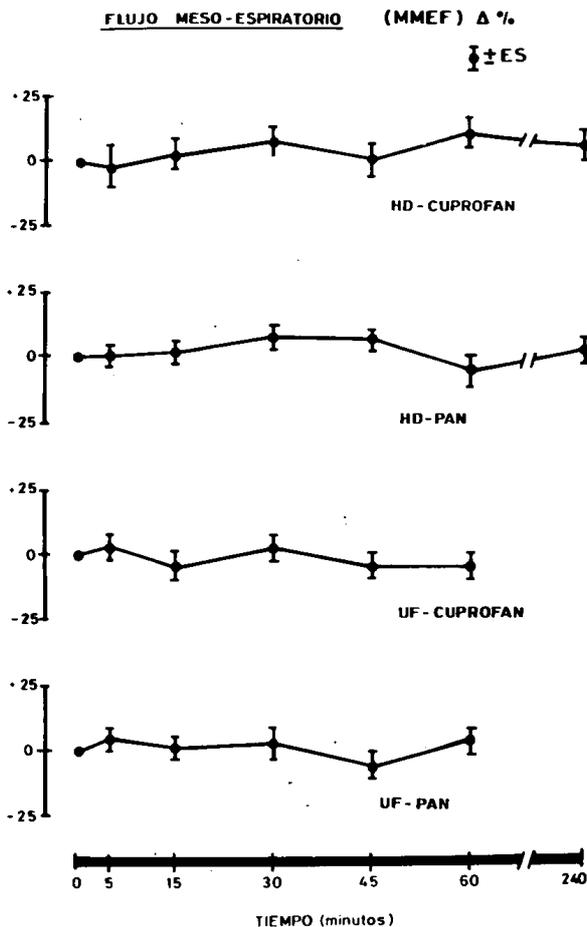


Fig. 5

Cambios lineales del flujo meso-espирatorio durante la ultrafiltración y hemodiálisis con ambos tipos de dializadores.

a primera vista, sugiere que el líquido de diálisis ejerce un papel preponderante en la inducción de la hipoxemia.

Sin embargo, la leucopenia si parece dependiente de la membrana de diálisis, ya que sólo fue observada cuando se utilizaron dializadores de cuprofan. Por otro lado, la aparición de leucopenia durante la ultrafiltración, con este tipo de dializadores, excluye la influencia de líquido de diálisis como factor leucopenizante. En efecto, la composición del líquido de diálisis tampoco está relacionada con la leucopenia¹⁴ y está formalmente probado que es exclusivamente necesaria la interacción sangre-dializador para el desarrollo de la misma^{1,2}.

Ha quedado uniformemente admitido que la caída de la cifra de leucocitos circulantes observada durante la diálisis se debe a la secuestación pulmonar de neutrófilos¹⁵. Basados en una serie de elegantes experimentos con membranas de cuprofan, CRADDOCK y cols.¹⁶ sugirieron que la hipoxemia era debida a los trastornos de la capacidad de difusión alveolar de los gases, producidos por este mecanismo de leucostasis en la microcirculación del pulmón. Ciertamente leucopenia e hipoxemia ocurren simultáneamente (Fig. 1) cuando se utilizan membranas de cu-

profan, y esto hace muy sugestiva su relación causa-efecto. Sin embargo, ambos fenómenos pueden ser claramente dissociados, ya que es posible observarlos por separado. Efectivamente, durante la diálisis con membranas de poliacrilonitrilo hemos observado hipoxemia significativa, pero no leucopenia concomitante. Por el contrario, durante la ultrafiltración con membranas de cuprofan no hemos observado hipoxemia pero sí leucopenia profunda. En conjunto nuestros datos parecen demostrar que ambos fenómenos son independientes, por tanto la leucopenia-leucostasis pulmonar no debe ser el mecanismo único y fundamental responsable de la hipoxemia de la hemodiálisis.

Parece poco probable que la hipoxemia sea el resultado de la microembolización pulmonar por agregados de fibrina, procedentes del dializador, ya que las condiciones de formación y movilización de estos microémbolos son las mismas durante la diálisis y ultrafiltración, y en esta última instancia no hemos observado hipoxemia. Por otro lado, cuando se interponen microfiltros en la línea venosa capaces de atrapar estos hipotéticos microagregados, se sigue produciendo sistemáticamente hipoxemia¹⁴. En todo caso, tanto la microembolización como la leucostasis pulmonar, parecen no afectar de forma ostensible o clínicamente detectable la función pulmonar, ya que durante la ultrafiltración aislada no se induce hipoxemia.

En favor de ello está el hecho de que nuestros pacientes no presentaron alteraciones de la función pulmonar evaluada por el flujo meso-espирatorio. Recientemente se ha señalado la importancia del edema pulmonar secundario al mecanismo de leucostasis como mediador del trastorno de la capacidad de difusión alveolar¹³. Si este edema es lo suficientemente significativo como para descender la pO_2 arterial, en la magnitud que hemos observado, debe, al menos, aumentar la resistencia de las vías aéreas pulmonares de pequeño calibre y por consiguiente modificar el flujo meso-espирatorio; lo cual no ha podido ser constatado en nuestro estudio.

Es interesante hacer notar que junto al descenso de la pO_2 , los pacientes en diálisis mostraron una pCO_2 constante en la sangre arterial. Hecho que va de acuerdo con los hallazgos de otros autores^{17,18}. Sin embargo, las amplias diferencias arteriovenosas de pCO_2 , así como entre la entrada y salida de líquido de diálisis, sugieren que se produce una pérdida de CO_2 al paso de la sangre por el dializador. Por consiguiente, cabe especular que un mecanismo de hipoventilación refleja pulmonar se pone en marcha, al objeto de contrarrestar esa pérdida de CO_2 . Existe evidencia clínica¹⁹ y también experimental²⁰ de que durante la hemodiálisis se produce una disminución de la ventilación alveolar, la cual debe ser proporcional a la cantidad de CO_2 que se pierde a

través de la membrana. Pero la transferencia de masas para el CO₂ en la diálisis sólo es significativa cuando se utilizan dializadores de alta superficie²¹, si consideramos la producción neta endógena del mismo. Ya que en cifras absolutas e incluso en condiciones basales la producción endógena de CO₂ supera la pérdida a través del dializador, evaluada por dicha transferencia. De todas maneras nosotros pensamos que, incluso utilizando dializadores de superficie convencional, esta pérdida de CO₂ puede ser crítica y no despreciable para unos pacientes que potencialmente pueden estar en situación de balance negativo de CO₂. En efecto, durante la hemodiálisis se produce un aumento del consumo de CO₂⁷, necesario para la conversión de acetato en bicarbonato. En estas circunstancias la pérdida de CO₂ por la membrana de diálisis podría agravar esta situación de balance negativo.

Durante la diálisis hemos observado una transferencia de O₂ del líquido a la sangre; en efecto, la pO₂ arterial fue significativamente inferior a la venosa y esto se correspondió con las diferencias observadas entre la entrada y salida del líquido dializante. Este hecho, que a primera vista, parece un mecanismo compensador, en realidad se mostró insuficiente para mantener la pO₂ arterial. Por otro lado, y teniendo en cuenta los desplazamientos de la curva de disociación de la hemoglobina, que se producen durante la diálisis como consecuencia del ascenso del pH sanguíneo, la ganancia neta de O₂ para el enfermo tiene que ser despreciable²².

Nuestros resultados sugieren que la leucostasis pulmonar carece de significación fisiopatológica en la hipoxemia de la diálisis. Sin embargo, parece evidente que el líquido de diálisis ejerce un papel fundamental como inductor de la hipoxemia. Efectivamente, cuando se utiliza un líquido de diálisis conteniendo bicarbonato, en lugar de acetato, no se observa hipoxemia significativa^{14,19}. Parece que la composición del dializante empleado es la determinante del descenso de la pO₂, mientras que la naturaleza de la membrana lo es de la leucopenia. Queda aún por aclarar el mecanismo íntimo por el que el líquido dializante induce la hipoxemia. Aunque existe cierta evidencia en contra²³, nuestros datos, junto con los de muchos otros, van en favor de que la hipoventilación pulmonar es el mecanismo más probable, descartando la presencia de lesión pulmonar orgánica lo suficientemente importante como para hacer descender la pO₂. El consumo de CO₂ en el me-

tabolismo del acetato, junto con la pérdida del mismo a través del dializador, podrían ser los determinantes de esta hipoventilación pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. SHERLOCK, J. E.; YOON, Y.; LEDWITH, J. W., y LETTERI, J. M.: «Respiratory gas exchange during dialysis.» *Proc. Dial. Transpl. Forum*, 2: 171, 1972.
2. BOSCH, J. B.; VON ALBERTINI, B., y GLABMAN, S.: «Hypoxemia during hemodialysis.» *West Dialysis Transplantation Society Proceedings*, 3: 803, 1976.
3. ALJAMA, P.; BROWN, P.; TURNER, P.; WARD, M. K., y KERR, D. N. S.: «Haemodialysis-triggered asthma.» *Br. Med. J.*, 2: 251, 1978.
4. MANIS, T., y FRIEDMAN, E. A.: «Dialytic therapy for irreversible uremia.» *N. Engl. J. Med.*, 301: 1321, 1979.
5. BISCHEL, M. D.; SCOLES, B. G., y MOHLER, T. G.: «Evidence for pulmonary microembolization during hemodialysis.» *Chest.*, 67: 335, 1975.
6. HURWITZ, S.; MILNE, L.; GOLDMANN, H.; ANDERSON, E.; TORANCE, J., y ZWI, S.: «Blood gas abnormalities in patients on chronic hemodialysis.» *Nephron.*, 13: 266, 1974.
7. TOLCHIN, H.; ROBERTS, J. L.; HAYASHI, J., y LEWIS, E. J.: «Metabolic consequences of high mass-transfer hemodialysis.» *Kidney Inter.*, 2: 366, 1977.
8. KAPLOW, L. S., y GOFFINET, J. A.: «Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis.» *JAMA*, 203: 1135, 1968.
9. SMITH, E. K. M., y JOBBINS, K.: «Observations on neutropenia associated with haemodialysis.» *Br. Med. J.*, 4: 70, 1969.
10. CRADDOCK, P. R.; FEHR, J.; BRIGMAN, K. L.; KRONENBERG, R. S., y HACOBI, H. S.: «Complement and leucocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis.» *N. Engl. J. Med.*, 296: 769, 1977.
11. DÜMLER, F. y LEVIN, N. W.: «Leucopenia and hypoxemia. Unrelated effects of hemodialysis.» *Arch. Intern. Med.*, 139: 1103, 1979.
12. BRAUTBAR, N.; SHINABERGER, J. H.; MILLER, J. H., y NACHMAN, M.: «Hemodialysis hypoxemia; Evaluation of mechanism utilizing sequential ultrafiltration-dialysis.» *Nephron*, 26: 96, 1980.
13. GRAF, H.; STUMMVOLL, H. K.; HABER, P., y KOVARIK, J.: «Pathophysiology of dialysis related hypoxemia.» *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.*, 17: 155, 1980.
14. AURIGMMA, N. M.; FELDMAN, T. N.; GOTTLIEV, M.; INGRAM, R. H.; LAZARUS, J. M., y LOWRIE, G. E.: «Arterial oxygenation during hemodialysis.» *N. Engl. J. Med.*, 297: 871, 1977.
15. TOREN, M.; GOFFINET, J. A., y KAPLOW, L. S.: «Pulmonary bed sequestration of neutrophils during hemodialysis.» *Blood*, 36: 337, 1970.
16. CRADDOCK, P. R.; FEHR, J.; DALMASSO, A. P.; BRIGHAM, K. L., y JACOB, H. S.: «Hemodialysis leucopenia. Pulmonary vascular leucostasis resulting from activation of complement by dialyzer cellophane membrane.» *J. Clin. Invest.*, 59: 879, 1977.
17. EARNEST, D. L.; SADLER, J. H.; INGRAM, R. H., y MACON, E. J.: «Acid-base balance in chronic hemodialysis.» *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 14: 434, 1968.
18. VON ALBERTINI, B.; KIRPALANI, A.; GOLSTEIN, M.; GLABMAN, S., y BOSH, J.: «Changes in pO₂ during and after hemodialysis.» *Proc. Dial. Transpl. Forum*, 6: 199, 1976.
19. 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. Inter. Organs., Anaesthesiology*, 46: 138, 1977.
20. KOLOBOW, T.; GATTINONI, L., y TOMLINSON, T. A.: «Control of breathing using an extracorporeal membrane lung.»
21. TOLCHIN, N.; ROBERTS, J. L., y LEWIS, E. J.: «Respiratory gas exchange by high-efficiency hemodialyzers.» *Nephron*, 21: 137, 1978.
22. TORRANCE, J. D.; MILNE, F. J.; HURWITZ, S.; ZWI, S., y RABKIN, R.: «Changes in oxygen delivery during hemodialysis.» *Clin. Nephrol.*, 3: 54, 1975.
23. JONES, R. H.; BROADFIELD, J. B., y PARSONS, V.: «Arterial hypoxemia during hemodialysis for acute renal failure in mechanically ventilated patients: Observations and mechanisms.» *Clin. Nephrol.*, 14: 18, 1980.